

ÉTUDE DU TOXOPLASME ET DE LA TOXOPLASMOSE HUMAINE ACQUISE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 11 Juillet 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean-Paul GARIN

Interne des Hôpitaux de Lyon

*Assistant au Laboratoire de Parasitologie et Pathologie exotique
de la Faculté de Médecine de Lyon*

Né le 18 Novembre 1922, à LYON (Rhône)



LYON
BOSC Frères
Imprimeurs-Editeurs
42, quai Gailleton, 42

—
1953

ETUDE DU TOXOPLASME
ET DE LA TOXOPLASMOSE HUMAINE ACQUISE

ÉTUDE DU TOXOPLASME ET DE LA TOXOPLASMOSE HUMAINE ACQUISE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 11 Juillet 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean-Paul GARIN

Interne des Hôpitaux de Lyon

*Assistant au Laboratoire de Parasitologie et Pathologie exotique
de la Faculté de Médecine de Lyon*

Né le 18 Novembre 1922, à LYON (Rhône)



LYON
BOSC Frères
Imprimeurs-Editeurs
42, quai Gailleton, 42

1953

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire
Doyen
Assesseur

M. I LEPINE.
M. HERMANN.
M. GATE.

PROFESSEURS HONORAIRES

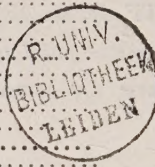
MM. NICOLAS, VILLARD, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART,
PIERY, CADE, PATEL, FAYRE, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND

PROFESSEURS

Clinique médicale A
Clinique médicale B
Clinique chirurgicale A
Clinique chirurgicale B
Clinique médicale infantile et hygiène du 1^{er} âge
Clinique ophtalmologique et syphiligraphique
Clinique d'oto-rhino-laryngologie
Clinique urologique
Clinique et prophylaxie de la tuberculose
Clinique dermatologique et syphiligraphique
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
Clinique gynécologique
Clinique obstétricale
Clinique stomatologique
Histologie
Pharmacie et Pharmacologie
Botanique et Cryptogamie
Physiologie
Anatomie pathologique
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie

MM. FROMENT.
P. RAVAUULT
SANTY.
WERTHEIMER.
BERNHEIM.
BONNET.
REBATTU.
CIBERT.
DUFOURT.
GATE.
DECHAUME.
SEDALLIAN.
GUILLEMINET.
POLLOSSON.
PIGEAUD.
DUCLOS.
NOËL.
LEULIER.
NETIEN.
HERMANN.
MARTIN J.-F.
PONTIUS.
(détaché à Beyrouth)
MAZEL.
GARIN.
ROCHET.
CHAMBRON.
JOSSEAND
DELORE.
GABRIELLE.
CROIZAT.
ENSELME.
MALLET-GUY.
JOURDAN.
REVOL.
BOURRET.
LEVRA.
VOHIER.
BERTRAND.
JOURDAN

Médecine du travail
Parasitologie et Pathologie exotique
Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire
Chimie organique et Toxicologie
Pathologie générale et expérimentale
Hydrologie thérapeutique et Climatologie
Anatomie
Pathologie interne
Chimie biologique et médicale
Pathologie chirurgicale
Biologie médicale
Pharmacie galénique
Médecine légale et Déontologie
Thérapeutique
Hygiène
Propédeutique chirurgicale
Biologie médicale



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique..... M. BANSSILLON.

Pharmacie et Pharmacologie DREVEN.

Chimie organique et Toxicologie BADINAND

MAITRES DE CONFERENCES — AGREGES

Physique biologique BERGER.
Parasitologie COUDERT.
Physiologie CHATONNET.
Physiologie CIER.

Parasitologie ROMAN.
Histologie TUSQUES.
Chimie biologique CREYSEL.
Bactériologie BERTOYE.

AGREGES EN EXERCICE

MM.
Pathologie médicale BRUN.
Pathologie médicale M. GIRARD.
Pathologie médicale P. GIRARD.
Pathologie médicale JEUNE.
Pathologie médicale VACHON.
Pathologie médicale GALLY.
Pathologie médicale GONIN.
Pathologie chirurgicale BERARD.
Pathologie chirurgicale DARGENT.
Pathologie chirurgicale DESJACQUES.
Pathologie chirurgicale LABRY.
Pathologie chirurgicale MANSUY.
Pathologie chirurgicale TRILLAT.
Pathologie chirurgicale GUILLET.
Obstétrique BROCHIER.

MM.
Obstétrique MAGNIN.
Obstétrique MATHIEU.
Anatomie pathologique .. GUICHARD.
Orthopédie MARION.
Anatomie LATARJET.
Neuro-chirurgie LECUIRE.
Oto-rhino-laryngologie MAYOUX.
Ophtalmologie PAUFIQUE.
Urologie PERRIN.
Dermato-syphiligraphie .. THIERS.
Médecine légale et Médecine du Travail ROCHE.

CHARGES DES FONCTIONS D'AGREGE

Hygiène BENAZET.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. SEDALLIAN ; Assesseurs : MM. GIRARD P.,
THIERS et PAUFIQUE.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FEMME

A MON FILS

A MON FRERE ET A MES SCEURS

A MES BEAUX-FRERES

A TOUS LES MIENS

A MES CAMARADES ET AMIS DE DEPORTATION

A MES CAMARADES ET AMIS DE L'INTERNAT



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur SEDALLIAN,

Médecin des hôpitaux.

Nous commençons à peine notre dernier semestre dans son service et nous avons déjà été séduit par la rigueur scientifique de son raisonnement et par l'audace de sa thérapeutique une fois le diagnostic bactériologique établi. Nous le remercions de la bienveillance qu'il nous a déjà manifestée et le prions de croire à notre reconnaissance et notre dévouement respectueux.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur agrégé P.-F. GIRARD,
Médecin des hôpitaux.

Nous avons eu la chance d'être son interne pendant un semestre et nous n'oublierons jamais la façon dont il nous a conduit à travers le dédale de la neurologie, nous indiquant le symptôme capital, nous mettant le doigt sur la lésion anatomique, nous ouvrant à la page l'article important, schématisant au tableau noir les grands syndromes neurologiques.

Nous le remercions de la bienveillance avec laquelle, même à une heure tardive, il apportait le renseignement ou la précision demandés.

Nous l'assurons de notre reconnaissance et de notre respectueux attachement.

Monsieur le Professeur agrégé H. THIERS,
Médecin des hôpitaux.

Depuis notre semestre d'externe dans son service, nous n'avons pas cessé de lui rendre visite au fond de son laboratoire, glanant toujours une idée, une conception neuve et originale, nous le remercions de nous avoir donné de temps à autre un cas à débrouiller, grâce à lui une des observations importantes de notre thèse a vu le jour.

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance respectueuse.

Monsieur le Professeur agrégé L. PAUFIQUE,
Ophthalmologiste des hôpitaux.

Nous avons pu apprécier, au cours de nos trop rapides visites dans son service, sa bienveillance, sa bonté, son intelligence lumineuse. Nous le remercions d'avoir accepté de siéger parmi nos juges, de la confiance qu'il nous a faite en nous donnant l'occasion de pratiquer des examens sérologiques pour ses malades. Nous espérons, dans l'avenir, pouvoir lui rendre service par une connaissance plus approfondie d'une question qui touche souvent à l'ophtalmologie.

Qu'il soit assuré de notre respectueux dévouement.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur PEYCELON.
Monsieur le Professeur R. FROMENT.

Externat :

Monsieur le Professeur agrégé Ch. CLAVEL.
Monsieur le Professeur agrégé J. BRUN.
Monsieur le Professeur G. COTTE (*in memoriam*).
Monsieur le Professeur agrégé H. THIERS.
Monsieur le Professeur M. LEVRAT.
Monsieur le Professeur P.-P. RAVAUULT.

Internat :

Monsieur le Docteur GAUCHERAND.
Monsieur le Professeur JOSSERAND.
Monsieur le Professeur GUILLEMINET.
Messieurs les Professeurs DECHAUME et WERTHEIMER
(Centre de Neuro-chirurgie).
Monsieur le Professeur agrégé A. VACHON.
Monsieur le Docteur P. GUINET.
Monsieur le Professeur agrégé P.-F. GIRARD.
Monsieur le Professeur SEDALLIAN.

A MON CONFERENCIER DE MEDICAT

Monsieur le Docteur P. GUINET.

Nous avons eu la chance de suivre ses conférences de médicament pendant quatre ans et d'avoir été son interne pendant six mois. Nous avons été séduit par la vivacité de son esprit, l'efficacité de son action et la clarté de son exposition.

Nous le remercions de l'enseignement si précis qu'il a su nous prodiguer et de la méthode de travail qu'il nous a inculquée.

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance et de notre admiration.

A MES CONFERENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

Messieurs les Docteurs :

R. VACHON et M. JAUBERT DE BAUJEU
J. FAVRE-GILLY et J. GAILLARD
MILLERET, CAHEN et M. DEVIC.

A NOS MAITRES DU LABORATOIRE
DE PARASITOLOGIE ET PATHOLOGIE EXOTIQUE

Monsieur le Professeur agrégé ROMAN,
Maître de Conférence.

Depuis notre arrivée au laboratoire nous avons apprécié sa rigueur scientifique et la précision de son enseignement.

Nous le remercions de toute la bienveillance qu'il nous a prodiguée et l'assurons de notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur agrégé J. COUDERT,
Maître de Conférence.

Nous avons déjà été son « Hypo » avant de venir travailler à ses côtés au laboratoire. Nous aimons en lui le souci constant de faire « coller » la clinique au laboratoire, sachant que la clinique comme la biologie n'atteint pas le cent pour cent de certitude, nous admirons ses vues générales qu'il construit à partir de faits particuliers, son enthousiasme et sa persévérance dans la recherche.

Nous le remercions de nous avoir guidé comme un frère dans cette discipline rébarbative au premier abord, qu'est la parasitologie, il nous l'a fait aimer, et nous a appris la rigueur de toute technique de laboratoire.

Nous le prions de croire à notre attachement fidèle et à notre respectueuse amitié.

A Monsieur le Docteur G. BONAMOUR,
Ophthalmologiste des hôpitaux.

Nous le remercions de l'amicale bienveillance dont il nous a toujours entouré, et si notre spécialisation nous a rapproché de lui, nous en avons été très honoré ; grâce à lui nous pouvons rapporter dans notre thèse trois observations nouvelles.

Qu'il soit assuré de notre respectueux et amical attachement.

ETUDE DU TOXOPLASME ET DE LA TOXOPLASMOSE HUMAINE ACQUISE

INTRODUCTION

A la fin du mois d'octobre 1950, au terme d'un stage au laboratoire du docteur Shortt, à Londres, nous ramenions, sans encore en entrevoir la servitude, une souche de toxoplasmose ; il s'agissait de la souche RH de Sabin. Au cours du même séjour le docteur Cathie nous avait rapidement initié au dye-test de Sabin et Feldman.

Depuis nous n'avons pas cessé de nous intéresser à cette maladie. Car dès le début, nous désirions mettre au point une technique de diagnostic pratique et utilisable en routine, afin de seconder la clinique.

Aussi ce travail sera bien davantage l'exposé de nos recherches avec ses déboires et ses enthousiasmes. Nous ne voulons en aucune manière présenter ni une revue générale, ni une « somme », ce ne veut être qu'une introduction à d'autres travaux.

Notre étude se divise en deux parties distinctes, l'une de recherches au laboratoire, l'autre clinique. Dans la première partie nous exposerons successivement l'étude cytologique et biologique du parasite lui-même, la mise au point d'une réaction sérologique pratique, le résultat d'une enquête épidémiologique faite sur plus de 700 sérums de la région lyonnaise et dont l'étude détaillée paraîtra dans la thèse de notre ami P. Faure, l'étude thérapeutique de la toxoplasmose expérimentale de la souris. Dans la deuxième partie nous tâcherons de

préciser à l'aide des observations de la littérature et de quelques observations personnelles les aspects cliniques de la Toxoplasmose humaine acquise, écartant d'emblée la maladie congénitale, beaucoup mieux connue. Nous écarterons aussi les cas douteux de toxoplasmose du nouveau-né pour lesquels on ne peut être absolument certain d'une infection intra-utérine. Nous insisterons sur cinq formes acquises qui paraissent indubitables leur existence étant basée sur des travaux anatomopathologiques, parasitologiques et sérologiques. Ce sont les formes encéphalitiques, exanthématiques, lymphadéniques, oculaires et sérologiques ou inapparentes pour reprendre un terme cher à Nicolle. Toutes formes déjà rapportées dans la littérature auxquelles nous ajouterons une forme pulmonaire et ostéoarticulaire dont nous avons pu faire la preuve à partir d'un malade personnel.

Nous avons voulu faire suivre cette étude d'une bibliographie aussi complète que possible de ce sujet surtout depuis 1950. Nous avons pu recueillir plus de 600 références. Comme on pourra le voir, les articles récents sont écrits surtout en langues étrangères dans des périodiques souvent difficiles à se procurer. Néanmoins nous avons pu lire dans le texte original ou dans des analyses plus de 200 publications.

Enfin nous avons pu illustrer le texte de microphotographies originales et de tableaux.

PREMIERE PARTIE

PARASITOLOGIE

CHAPITRE PREMIER

TOXOPLASME

I. Historique, Unicité, Place Zoologique

L'histoire connue du toxoplasme commence en 1908 à l'Institut Pasteur de Tunis. Nicolle et Manceaux découvrent chez un rongeur sauvage (*Ctenodactylus gondi*, PALLAS, 1778) capturé et mort en captivité un nouveau microorganisme. De sa forme arquée il tire son nom générique, du rongeur chez lequel il fut observé son nom d'espèce, *Toxoplasma gondii*.

Cette même année 1908 voit la description d'une deuxième espèce découverte au Mexique chez le lapin par Splendore qui lui donne le nom de *Toxoplasma cuniculi*. Dès lors c'est à qui décrira sa propre espèce, chaque année apporte de nouveaux noms. La liste est longue et ardue mais vaut cependant la peine d'être rapportée. Nous l'avons trouvée chez Piekarski (1950).

Toxoplasma canis, MELLO (1910).

Toxoplasma talpae, PROWAZECK (1910).

Toxoplasma paddae, ARAGAO (1911).

Toxoplasma atticoriae, ARAGAO (1911).

Toxoplasma ramphocoeli, ARAGAO (1911).

Toxoplasma parvariae, ARAGAO (1911).

Toxoplasma sporophilae, ARAGAO (1911).

Toxoplasma tanagrae, ARAGAO (1911).

Toxoplasma sicalidis, ARAGAO (1911).

Toxoplasma brachyspizae, ARAGAO (1911).

Toxoplasma avium, MURALLAZ (1913).

Toxoplasma musculi, SANGIORGI (1913).

Toxoplasma pyrogenes, CASTELLANI (1914).

Toxoplasma sciuri, COLES (1914).

- Toxoplasma liothicis*, LAVERAN et MURALLAZ (1914).
Toxoplasma ratti, SANGIORGI (1915).
Toxoplasma caviae, CARINI et MIGLIANO (1915).
Toxoplasma columbae, YAKIMOFF et KOHL-YAKIMOFF (1927).
Toxoplasma wenyoni, COUTELEN (1932).
Toxoplasma laidlawi, COUTELEN (1932).
Toxoplasma gallinarum, HEPDING (1939).
Toxoplasma hominis, WOLF, COWEN et PAIGE (1939).

Si cette liste commence par le gondi elle se termine avec une certaine ironie par l'homme. Il aura fallu trente ans de recherches pour s'apercevoir que ce parasite si répandu dans le monde animal pouvait aussi contaminer le genre humain.

En trente ans, 24 espèces différentes ont été décrites, leur nom rappelant le plus souvent l'hôte chez lequel elles étaient découvertes. Les descriptions morphologiques sont presque toutes identiques, ce qui fit soupçonner à Mesnil dès 1918, l'unicité de toutes ces espèces. Il a fallu cependant attendre ces toutes dernières années pour que tous les auteurs en soient persuadés, le dernier opposant étant Bamatter à propos des toxoplasmes aviaires. Cette unicité est prouvée d'une part, par les inoculations croisées, d'autre part par les réactions immunologiques. Déjà Carini et Maciel, en 1913, montraient que le toxoplasme du chien infectait le pigeon et réciproquement ; depuis Reis inocule le toxoplasme du pigeon, à la poule, au cobaye, à la souris et au lapin. Kean et Grocott pensent que c'est aussi un toxoplasme du pigeon qui a infecté leur malade par l'intermédiaire d'un moustique. Enfin Wolf, Cowen et Paige montrent pour la première fois que le toxoplasme de l'homme peut être inoculé aux animaux de laboratoire et depuis eux de nombreux auteurs de tous les pays ont ainsi adapté à l'animal une souche humaine.

En France, deux souches ont été isolées et entretenues à notre connaissance, la souche F. V. par Ranque à Marseille, et la souche P.P. par Desmonts à Paris.

D'autre part si un animal inoculé avec une certaine souche survit à cette inoculation il se développe chez lui une immunité suffisante pour le protéger contre une deuxième inoculation mortelle, qu'elle soit de souche identique ou différente.

En somme, la morphologie, les expériences d'inoculation et d'immunité croisées, conduisent à n'admettre plus qu'une

seule espèce de toxoplasme. Il ne serait même plus nécessaire de l'appeler *gondii* ou *hominis*, le genre *toxoplasma* étant suffisant à couvrir l'espèce entière. Mais pour respecter la loi taxonomique il faut lui donner le nom de la première espèce décrite, c'est-à-dire « *Toxoplasma gondii* », NICOLLE et MANCEAUX (1908).

Ce qui oppose alors les différentes souches de toxoplasme c'est leur virulence. Virulence d'ailleurs excessivement variable. Elle dépend de l'animal récepteur, de la voie d'inoculation, de la dose infectante ; enfin leur résistance à la chimiothérapie peut encore les différencier.

Si l'unanimité semble être faite sur l'unicité du genre *Toxoplasma*, sa place systématique reste encore bien incertaine. A ce propos deux écoles s'affrontent. Celle qui pense qu'il ne s'agit peut-être pas d'un protozoaire, celle qui le rattache aux protozoaires.

Dans le premier camp il faut ranger Reichenow qui émet l'idée qu'il s'agirait peut-être d'un champignon, mais il est bien le seul, à peine soutenu par Piekarski.

Dans l'autre camp se rangent tous les parasitologues. Il s'agit bien d'un protozoaire, mais lequel ? Wenyon (1923), Knowles (1928) Neveu-Lemaire (1943) le classent parmi « les protozoaires de nature douteuse » cadre vague et sans limite dans lequel ils font aussi entrer les ovoplasmes, neuroplasmes, piroplasmes, hémogrégarines, anaplasmes, myagawanella et rickettsia. Cross (1947) lui, recommande de classer le toxoplasme parmi les flagellés ou mastigophores et repousse énergiquement l'idée de les ranger parmi les mycoses. Craig et Faust (1949) pensent qu'il faut le ranger dans les sarcosporidies, avec l'encéphalitozoon et le sarcocystis. Brumpt (1950) en fait une famille à part à l'intérieur des sporozoaires. Il semble en effet assez satisfaisant de le classer à côté de l'hématozoaire du paludisme. Comme lui le toxoplasme se divise par fission binaire, ou par schizogonie avec présence d'un syncytium, comme lui il a une prédilection marquée pour les cellules du système reticulo-endothélial et les pseudokystes toxoplasmiques rencontrés dans les tissus ne sont pas tellement différents des kystes intrahépatiques décrits par Shortt et Garnham dans le stade préérythrocytaire du plasmodium. En tout cas il ne s'agit certainement pas d'un champignon, ni d'un flagellé. On

peut hésiter entre l'opinion de Brumpt, ou celle de Craig et Faust.

II. Le toxoplasme vivant

a) MORPHOLOGIE.

Le Toxoplasme peut être observé vivant sans coloration au microscope ordinaire ou au microscope à contraste de phase. Le milieu le plus favorable à son étude est le liquide d'ascite de la souris inoculée quelques jours auparavant par voie intrapéritonéale. On peut aussi l'examiner sur des cultures de tissus *in vitro* comme ont pu les réaliser Levaditi et ses collaborateurs (1929), Guimaraes et Meyer (1942), Meyer et Oliviera (1943 et 1945), et dernièrement Mühlpfordt à l'Institut de Médecine Tropicale de Hambourg (1952).

L'étude cytologique du toxoplasme a été faite depuis Nicolle et Manceaux (1908) et Laveran (1915) par de nombreux auteurs dont les plus importants sont Sabin et Olitsky (1937), Cross (1947), Piekarski (1950).

Le toxoplasme peut apparaître libre extracellulaire ou intracellulaire :

1° *Le toxoplasme libre* : lorsqu'il est isolé et observé immédiatement après la ponction d'ascite le toxoplasme prend la forme d'un croissant allongé plus ou moins arqué (planche n° 1, fig. 1 et 2), puis plus tard il devient plus ou moins ovale ou arrondi avec une face qui reste plus plane que l'autre, enfin il redevient semi-lunaire dans une dernière phase. Il possède une extrémité arrondie et une extrémité effilée. Cette extrémité peut devenir excessivement aiguë comme si le parasite se terminait par un dard ou un stylet. En forme de croissant quand il est observé couché de côté, il prend un aspect piriforme ou en goutte quand il se dispose ventralement.

Les toxoplasmes libres d'une même préparation sont en général de la même taille, bien qu'elle puisse varier d'un échantillon à l'autre. Elle varie entre 5 et 7 μ de long sur 2 à 3 μ de large en moyenne.

Observés au microscope ordinaire sur une préparation montée entre lame et lamelle ils apparaissent réfringents, légè-

rement verdâtres se détachant bien du fond blanchâtre et des autres cellules grisâtres. Au microscope à contraste de phase, ils deviennent extrêmement denses, d'un gris sombre homogène, limités par une membrane nettement dessinée sous forme d'un trait noir épais.

Il est possible même à l'examen direct de mettre en évidence une paroi cellulaire, un noyau et un cytoplasme. *La paroi cellulaire*, mince condensation protoplasmique limitant le toxoplasme se renforce à chaque extrémité. Sur les faces latérales, Cross (1947) décrit un épaississement membraneux qu'il appelle « cylostyle ». Il est facile de l'apercevoir au microscope à contraste de phase sous forme d'un mince filet brun se dirigeant longitudinalement, partant de l'extrémité effilée pour aboutir à l'autre extrémité où il se perd. Il est généralement ondulé ; il est possible aussi avec plus de difficulté de le voir au microscope ordinaire. Le noyau se détache en clair à l'intérieur du toxoplasme, il paraît optiquement vide. Situé du côté de l'extrémité arrondie il paraît ovoïde et remplit environ le 1/3 du parasite, il ne semble pas limité par une membrane nucléaire. *Le cytoplasme* remplit le reste du toxoplasme. Examiné immédiatement après la ponction du liquide d'ascite, il est homogène, peu abondant et réfringent entre le noyau et l'extrémité arrondie, plus abondant et plus transparent du côté de l'extrémité effilée. Au fur et à mesure que l'examen entre lame et lamelle se prolonge, le Toxoplasme se détériore, devient de plus en plus transparent et des granulations réfringentes apparaissent. En général deux de ces granulations noirâtres semblent plus grosses que les autres et siéger du côté de l'extrémité arrondie. D'abord comme des billes collées sur la face interne de la paroi cellulaire elles s'en détachent et sont bientôt animées de mouvements browniens qui les agitent à l'intérieur du parasite. Le cytoplasme a disparu et à ce moment le toxoplasme a pris une forme ovulaire ; il est entièrement lysé. Comme l'a montré Desmonts (1952) l'examen au microscope à contraste de phase montre très bien ces différents stades de la toxoplasmyolyse. Au stade ultime il a perdu sa réfringence et il est bourré de granulations noirâtres, le noyau est rétracté bien visible. (Planche 1, fig. 4, 5, 6).

2° *Le toxoplasme intracellulaire* : A l'état vivant le toxoplasme intracellulaire peut être observé, soit dans l'ascite de

souris, soit sur culture de tissus *in vitro*, soit dans un broyat de tissu cerveau ou poumon par exemple. Les cellules parasitées sont les cellules du tissu réticulo-endothélial, les lymphocytes, les histiocytes ou les grands mononucléaires macrophages. En général, on leur retrouve la même morphologie qu'à l'état libre, piriforme, semi-lunaire ou en croissant. Rarement isolé, une cellule est le plus souvent parasitée par plusieurs toxoplasmes. Ceux-ci sont en général accolés deux par deux par leur face la plus plane. Leur nombre est variable, pair dans la majorité des cas. Ils sont dispersés sans ordre, refoulant le noyau de la cellule-hôte, souvent même le déformant. Dans certains cas ils peuvent se disposer en rosace de huit éléments comme a pu l'observer Mühlpfordt sur les cultures de tissus *in vitro*. Ce même auteur a pu observer deux sortes de toxoplasmes intracellulaires. Les uns de grande taille entourés d'une vacuole. Le contenu de cette vacuole n'a pu être précisé ; il ne s'agit en tout cas pas d'une vacuole graisseuse car elle ne prend pas le Soudan III comme les enclaves de ce type. Weinmann et Klatchko (1950) pensent qu'il s'agit de la toxine sécrétée par le toxoplasme. Mais la nature de cette toxine n'est pas démontrée. A l'opposé il existe des toxoplasmes intracellulaires de petite taille sans vacuoles. Mühlpfordt pense qu'il s'agit là de formes de division à multiplication rapide, qui n'ont pas eu le temps d'atteindre leur taille définitive, d'autant plus que ces derniers sont en général tassés les uns contre les autres, donnant un aspect muriforme, à leurs amas, comme à l'étroit dans la cellule-hôte. Ces formes sont des formes de divisions ce qui nous amène à envisager le mode de reproduction du parasite.

b) REPRODUCTION.

Il existe semble-t-il deux modes de reproduction du toxoplasme. L'un habituel de la multiplication par division binaire, l'autre rarement observé non admis par tous les auteurs, reproduction par schizogonie.

De toutes façons la reproduction comme la survie du toxoplasme ne peut exister en dehors de milieux vivants. Aucun milieu synthétique n'a permis jusqu'à l'heure actuelle la culture du toxoplasme. Cet organisme a besoin de cellules vivantes pour se multiplier. Péritoine de la souris, œuf de poule

embryonné, culture de tissu *in vitro*. Par ailleurs le toxoplasme ne peut se multiplier qu'à l'intérieur d'une cellule.

Cross (1947) décrit comme suit le mode de développement habituel du toxoplasme à l'intérieur d'une cellule parasitée : 1° Atteinte et pénétration à l'intérieur d'une cellule-hôte ; 2° Croissance intracellulaire ; 3° Division et multiplication ; 4° Diminution de la taille du parasite avec augmentation de leur nombre ; 5° Eclatement de la cellule-hôte ; 6° Nouvelle atteinte. C'est ce que l'on observe dans l'exsudat péritonéal de la souris.

En somme à l'intérieur de la cellule parasitée, le toxoplasme se divise par scissiparité. Le noyau se divise d'abord en deux, puis le protoplasme, longitudinalement. (Planche II, figure 4). Et les deux jeunes toxoplasmes s'écartent l'un de l'autre après être restés plus ou moins longtemps accolés par leur face la plus plane. Ainsi le nombre de parasites s'accroît à l'intérieur de la cellule-hôte, refoulant son noyau qui se déforme même sous la pression. A un certain stade les toxoplasmes mûrs vont s'échapper de la cellule, soit un à un isolément, soit que la cellule éclatant sous la pression, ils s'échappent tous ensemble.

Mais dans certains cas et ceci spécialement dans les tissus, cerveau, muscle strié, myocarde, les cellules parasitées vont résister dans une certaine mesure à l'agression toxoplasmique. Certes le noyau de la cellule sera rejeté ou détruit, mais la membrane cellulaire sous l'action probable des anticorps va s'épaissir et encapsuler à proprement parler les parasites. On observe alors un pseudokyste ou une colonie terminale comme l'a suggéré Cross (1947). De forme circulaire le plus souvent dans le tissu nerveux par exemple, il peut prendre une forme allongée ou ovale étirée entre les fibres myocardiques ou celles d'un muscle strié, comme l'ont montré encore récemment Kass et ses collaborateurs (1952). La taille de ces pseudokystes est excessivement variable de 15 à 40 μ . Ils peuvent emprisonner jusqu'à une centaine de parasites tassés les uns contre les autres. Cette colonie terminale ne doit pas être confondue avec une schizogonie. C'est une forme de résistance, prête à donner irruption à ses parasites emprisonnés, pour peu que l'allergie diminue (cf. planche IV, fig. 6).

Le deuxième mode de reproduction du toxoplasme est la

schizogonie. Ce mode est très rare. Hepding (1939) l'un des premiers l'a décrit chez une poule atteinte de toxoplasmose. Il s'agissait à l'intérieur d'une cellule d'un syncytium au milieu duquel on pouvait apercevoir plusieurs noyaux. Et nous avons nous-même pu observer une fois un tel fait. (Planche II, fig. 3). Dans une cellule type réticulo-endothéliale nous avons étudié un syncytium coloré en bleu par le Giemsa, parsemé de cinq noyaux colorés en rouge, sans qu'il soit possible de mettre en évidence de membrane séparant cinq toxoplasmes, comme on peut le vérifier sur notre microphotographie. Il s'agit vraisemblablement d'une schizogonie au sens strict du terme, comme on peut l'observer au cours du cycle asexué de l'hématozoaire du paludisme.

De toute façon, division binaire ou schizogonie, il ne s'agit là que d'un mode de reproduction asexué. On ne connaît pas actuellement de mode sexué de reproduction, ni s'il en existe une, son lieu de développement dans l'organisme humain ou dans le corps d'un hôte intermédiaire.

c) MOBILITÉ.

Comme le laissait supposer la pénétration et l'irruption du parasite à l'intérieur ou son évaison au dehors de la cellule parasitée le toxoplasme est doué d'une certaine mobilité. Celle-ci entrevue déjà par Guimaraes et Meyer (1942) a été confirmée par de nombreux auteurs dont Mühlpfordt (1952) et Desmonts (1952) en particulier.

Ces mouvements sont faciles à observer soit dans l'exsudat péritonéal de souris soit sur culture de tissu *in vitro*. En dehors des mouvements browniens ou des mouvements dus aux courants de vexion il existe plusieurs types de mouvements ainsi que nous avons pu l'observer nous-même.

La membrane du toxoplasme présente des mouvements d'ondulation qui le parcourt de l'extrémité arrondie à l'extrémité effilée, faisant à certains moments paraître l'extrémité effilée encore plus aiguësée comme si elle cherchait à pénétrer quelque obstacle. En second lieu les toxoplasmes sont aussi animés de mouvement en masse. Fixés par leur extrémité arrondie comme par une ventouse et à partir de ce point fixe, ils exécutent des mouvements demi-circulaires, dirigeant d'un

côté puis d'un autre leur extrémité effilée, tantôt se détendant tantôt s'arquant davantage comme un vermisseau cherchant sa nourriture. Les périodes d'activité plus ou moins longues sont entrecoupées de repos de durée variable. Si Guimaraes et Meyer d'une part et Desmonts d'autre part ont vu des toxoplasmes libres pénétrer activement dans une cellule, ni Mühlplfordt ni nous-même n'en avons jamais observés. Cependant il est beaucoup plus fréquent de voir un toxoplasme libre au contact d'une cellule, venir par des mouvements saccadés, buter contre elle comme s'il voulait y pénétrer. Nos observations ont été prolongées et multiples et cependant jamais nous n'avons pu voir un toxoplasme pénétrer une cellule.

Par contre, nous en avons vu très souvent sortir de leur cellule-hôte. Ceci est courant. Un des toxoplasmes parasites s'approche par son extrémité effilée de la paroi cellulaire puis s'y enfonce graduellement, la déformant d'abord en faisant hernie. Puis peu à peu il s'en dégage comme d'un paquet de glue et se trouve libre. Le tout a duré environ une minute. Souvent il reste encore attaché à la cellule-hôte pendant quelques minutes, relié à elle par un mince filet protoplasmique et tire dessus comme un chien en laisse. Puis le fil se rompt, et il est complètement libre. Les toxoplasmes sortent ainsi un à un. A la fin la cellule-hôte est vide extrêmement transparente le pourtour cellulaire à peine visible. De plus elle est cernée par une collerette de gouttelettes plus sombres. Ces gouttelettes représentent soit une partie du cytoplasme cellulaire qui a fui en même temps que le parasite, soit peut-être cette substance vacuolaire qui entoure certains toxoplasmes intra-cellulaires et dont parle Mühlplfordt.

Enfin la mobilité est la première qualité que le toxoplasme abandonne en vieillissant. Avant de se lyser, au contact d'une solution hypotonique, par pression mécanique, ou au contact d'un immunsérum, il commence par s'immobiliser puis son cytoplasme se lyse (Desmonts).

Splendore le premier signale l'existence possible d'un stade flagellé du toxoplasme. Il ne les a pas observés vivants et pensait qu'il s'agissait d'un microgamète. Cross en a observé, lui aussi, une cinquantaine d'exemplaires pourvus d'un ou deux flagelles, mais il ne précise pas s'il s'agit d'un stade du parasite ou d'une contamination par un flagellé intestinal.

Piekarski (1950) signale qu'il a observé dans un broyat de cerveau de souris parasitée de telles formes. A l'état vivant il a vu en un certain endroit de sa préparation un amas de formes flagellées douées de mouvements actifs et vifs qu'il compare à « ceux d'une poignée de spermatozoïdes », leurs mouvements cessèrent rapidement. Un frottis de cette préparation coloré au Giemsa montrait de nombreuses petites cellules pourvues d'un flagelle. Piekarski n'a observé ce fait qu'une seule fois et ne sait que conclure, s'il ne s'agit pas de toxoplasmes, qu'est-ce ? Sinon quel lien présentent ces formes flagellées avec le toxoplasme ?

Personnellement les rares fois où nous avons hésité devant une forme qui semblait pourvue d'un flagelle notre impression est qu'il s'agissait d'une contamination par un flagellé intestinal, ou bien et nous l'avons observé souvent, il s'agissait de ce mince filament protoplasmique que le toxoplasme arrache avec lui quand il s'échappe de la cellule-hôte, mais alors il n'était pas animé de mouvements actifs. Aussi nous pensons qu'il n'existe pas de stade flagellé du toxoplasme.

d) RÉSISTANCE AUX AGENTS PHYSIQUES ET CHIMIQUES.

Le toxoplasme est un parasite extrêmement fragile lorsqu'il est libre, un peu plus résistant sous forme pseudokystique. De toutes façons il ne résiste ni à la dessiccation, ni à une ébullition même de courte durée (quelques minutes), à 60° il est détruit en 10 minutes. Il est impossible en solution isotonique de lui conserver sa virulence au delà de 14 jours à 4°, de même s'il s'agit de tissus infectés, comme du cerveau conservé dans un milieu glyciné (Sabin, 1941). L'eau et les antiseptiques habituels, formol, alcool, phénol même dilués le détruisent en quelques minutes. (Bauer, 1952).

e) CONSERVATION.

Il n'existe aucun procédé pratique de conservation *in vitro* car la congélation à — 70° n'est pas à la portée de tous les laboratoires. A cette température, Manwell aurait conservé virulente une suspension de toxoplasmes pendant plusieurs semaines.

Aussi est-on astreint à conserver *in vivo* les souches de toxoplasmes. La souris est peu pratique car les passages doivent être répétés, tous les quatre jours, ce qui est astreignant et coûteux. Mais il est possible de conserver la souche sur cobayes ou sur rats. Avec ces animaux il est facile de créer des sujets résistants à l'inoculation, porteurs chroniques de parasites. Ruchman et Fowler (1951) ont conservé ainsi pendant deux ans des rats blancs inoculés par voie intrapéritonéale. Nous-même utilisant le cobaye nous avons pu sauver notre souche en repartant du cerveau d'un cobaye inoculé plus de trois mois auparavant.

Les méthodes de conservation sur œuf embryonné ne sont pas plus pratiques. Les œufs embryonnés âgés de 9 jours sont inoculés dans le jaune et 5 ou 6 jours après l'embryon meurt ; tous ses tissus sont envahis par les parasites, la membrane chorio-allantoïdienne comme l'ont montré Mac Farlane et Ruchman (1948) se couvre de nodules jaunâtres de 2 mm. de diamètre pour les plus gros, très riches en toxoplasmes. Ces membranes restent virulentes pendant un mois, quand elles sont conservées à $+ 4^{\circ}$. Ce qui peut à la rigueur être un moyen de conservation.

Enfin, l'entretien d'une souche sur culture de tissus *in vitro* ne peut être qu'une méthode de recherches et d'études, mais non une méthode de conservation. Ces cultures de technique délicate, nécessitent en effet le renouvellement du milieu nutritif toutes les 48 heures.

En somme, le toxoplasme vivant est un organisme fragile, doué d'une certaine mobilité qui se reproduit obligatoirement à l'intérieur de cellules vivantes.

III. Le toxoplasme fixé et coloré

Le toxoplasme peut être aussi examiné, fixé et coloré soit sur un frottis, soit sur une coupe histologique.

Sur un frottis (exsudat péritonéal, frottis d'organes, sang, moelle, L.C.R.) coloré au May-Grünwald-Giemsa le toxoplasme garde sa forme habituelle, sa taille, sa position intra ou extracellulaire (cf. planche II, figures 1, 2, 5). Avec ce colorant si le toxoplasme a été fixé immédiatement après son prélèvement,

le protoplasme se colore en bleu pâle et le noyau en rouge. Si le cytoplasme ne laisse apercevoir aucune structure particulière, le noyau pour Piekarski (1937 et 1949) laisse apercevoir une chromatine finement répartie. Sur ces cultures de tissus *in vitro*, Mühlpfordt a montré qu'il existait presque toujours à l'intérieur du noyau un centrosome, bien visible sur les microphotographies dont il accompagne sa publication, grain chromatique déjà signalé par Pinkerton et Weinman (1940). Quand le toxoplasme a subi le phénomène de lyse le cytoplasme ne se colore plus en bleu, on observe seulement à sa place des granulations rosâtres.

Sur des coupes de tissus (cerveau, foie, rate, poumons, myocarde, muscles striés) colorées soit au Giemsa, soit à l'hématéine-éosine le toxoplasme prend un aspect considérablement différent (cf. planche IV). Diminué de taille ($3,3\mu$ sur $2,5\mu$) il est le plus souvent ovalaire ou arrondi. Dans les tissus on peut le rencontrer sous trois aspects, libre, intra-cellulaire, ou tassés à l'intérieur d'un pseudokyste. De toutes façons il est beaucoup plus difficilement reconnaissable. Seul la présence d'un pseudokyste est pathognomonique d'une infection toxoplasmique.

Celui-ci possède comme l'ont montré successivement Frenkel, puis Rodhain, puis Kass, une membrane propre très résistante et se colorant par les solutions argentiques. En somme l'aspect du toxoplasme sur une coupe de tissu fixée et colorée est bien différent de celui observé à l'état vivant. Il permet cependant une étude cytologique et chimique plus poussée. Mais cet aspect devra être différencié avec soin d'autres microorganismes qui dans les mêmes conditions peuvent prêter à confusion. Nous ne reviendrons pas en détail sur ce diagnostic différentiel. Weinman, Pinkerton, Nicolau, Perrin s'y sont longuement attardés.

Pourtant ainsi que la discussion sur la place systématique du toxoplasme nous l'a appris, il faut écarter d'emblée un champignon ou un flagellé. Parmi les champignons, l'Histoplasme est à envisager, mais on ne le rencontre pas en Europe, il est beaucoup plus petit, 1 à 4μ , il est sphérique, possède une coque épaisse, se colore au Gram, on ne peut donc le confondre. Plus difficiles seraient les stades leishmanies des différentes leishmanioses ou trypanosomiasés. Mais ces formes sont

plus petites de $1,5\ \mu$ sur $4\ \mu$ au maximum. Par ailleurs elles possèdent à côté du noyau un cinétonucleus en forme de bâtonnet.

Le diagnostic différentiel difficile est à faire avec certains autres sporozoaires dont les sarcosporidies et l'encéphalitozoon.

L'encéphalitozoon possède une taille plus petite 1 à $2\ \mu$, a une vacuole dans son cytoplasme. Enfin il se colore en rouge vif par la méthode de Mann. Les sarcosporidies sont beaucoup plus microscopiques, sont eux aussi intra-cellulaires, et les pseudokystes possèdent des septum internes. Enfin ils envahissent surtout le tissu musculaire et le tissu conjonctif.

— 17 —

CHAPITRE II

MISE AU POINT D'UNE REACTION SEROLOGIQUE PRATIQUE

Dès notre premier contact avec la toxoplasmose, nous nous sommes rendus compte de la difficulté du sérodiagnostic.

Nous avons la possibilité de pratiquer le test de neutralisation dans la peau du lapin, le test tinctorial de Sabin et Feldman ou une déviation du complément. Nous avons rejeté d'emblée le test de neutralisation, car nous n'étions en aucune manière outillé pour pratiquer ce test qui nécessitait un grand nombre de lapins et qui semblait par ailleurs d'une spécificité douteuse. La déviation du complément nécessitait l'emploi d'un antigène purifié que nous étions alors bien incapable d'obtenir avec le matériel mis à notre disposition. Aussi ne nous restait-il que la possibilité de mettre au point le « dye test » ou test tinctorial.

Test tinctorial de Sabin et Feldman ou test de toxoplasmolyse

Nous avons à notre portée pour mettre au point ce test deux articles. L'article original de Sabin et Feldman paru en décembre 1948 dans *Science*, et celui de Winsser et Makstenieks paru en 1949 dans *Antonie van Leeuwenhoek*.

Ce test est basé sur l'observation suivante. Si l'on met en présence des toxoplasmes vivants extra-cellulaires et un sérum frais riche en anticorps, les toxoplasmes perdent la propriété de se colorer avec le bleu de méthylène alcalin. Si le sérum immun est chauffé à 56° ou s'il est resté plus de trois jours à la température ordinaire, il ne modifiera le cytoplasme du toxoplasme que si l'on a eu la précaution de rajouter un « facteur accessoire » présent dans certains sérums humains normaux. Le sérum à tester étant préparé à des dilutions progressives ce test est quantitatif, la dernière dilution où plus de

50 % des toxoplasmes ne prennent pas le colorant indiquant le taux de positivité.

Il nous fallait pour réaliser ce test :

1° Une suspension de toxoplasmes fraîche, obtenue en ponctionnant le péritoine d'une souris inoculée largement par voie intrapéritonéale quatre jours auparavant.

2° Du bleu de méthylène alcalin fraîchement préparé obtenu par l'addition à 3 cc d'une solution alcoolique saturée de bleu de méthylène officinal, de 10 cc d'une solution de soude boriquée alcaline tamponnée au pH 11. Cette dernière solution est obtenue par le mélange de 9,73 cc de Na_2CO_3 à 0,53 % et de 0,27 cc de $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ à 1,91 %.

3° Du facteur accessoire que nous trouvions facilement dans notre propre sérum, que nous prélevions quelques heures avant le test.

4° Les sérums à examiner étaient dilués dans du sérum physiologique au 1/5 et au 1/25.

TECHNIQUE.

Pour chaque sérum nous utilisons quatre tubes à hémolyse. Dans les trois premiers nous mettions deux gouttes de suspension de toxoplasmes, quatre gouttes de facteur accessoire ; dans le tube 1, en plus, deux gouttes du sérum à tester pur, dans le tube 2, deux gouttes de ce même sérum à la dilution 1/5, dans le tube 3, deux gouttes à la dilution 1/25. Les dilutions terminales étaient donc de 1/4, 1/20, 1/100. Dans le tube 4, nous mettions quatre gouttes de suspension de toxoplasmes et quatre gouttes de facteur accessoire. Tous les tubes étaient fermés avec un bouchon de caoutchouc et placés à l'étuve à 37° pendant une heure. A ce moment nous ajoutions dans tous les tubes, quatre gouttes de la solution de bleu de méthylène alcaline.

Nous examinions au microscope, au gros grossissement à sec (X 500) entre lame et lamelle, une goutte de la suspension du tube 4 pour contrôler l'inactivité du facteur accessoire sur les toxoplasmes. Si plus de 90 % des toxoplasmes étaient bien colorés nous poursuivions l'examen des autres tubes soit immédiatement soit le lendemain et dans ce cas nous les conservions

au frigidaire à 4°. Les toxoplasmes colorés apparaissent comme des organismes le plus souvent arrondis ovalaires dont tout le cytoplasme est bleu ; seul existe vers le centre une enclave non colorée, tandis que les toxoplasmes qui ont subi l'action de l'immunsérum apparaissent clairs, seule une masse brun rougeâtre effilée persiste vers une extrémité et la plupart du temps, ils ont conservé leur forme classique en croissant.

RÉSULTATS.

Nous avons pu pratiquer ce test dans d'assez bonnes conditions du mois de décembre 1950 au mois de mars 1951, tant que notre propre sérum fut apte à nous procurer le facteur accessoire indispensable. Pendant cette période notre sérum au contact des toxoplasmes n'en modifiait pas plus de 10 % en général. Nous avons pu ainsi réaliser 66 tests pour 57 sérums différents. Parmi eux la dilution fut poussée jusqu'au 1/20 dans 53 cas et jusqu'au 1/100 48 fois. A la dilution 1/4 les résultats furent positifs dans 40 cas soit dans 70 %, à la dilution 1/20 il y eut 30 sérums positifs donc dans 56,5 %, enfin à la dilution 1/100 il n'y eut que 14 sérums positifs, soit 29 %. Dans ces derniers cas nous n'avons pas poussé les dilutions plus loin, car nous admettions à cette époque qu'un sérum qui modifiait la coloration de plus de 50 % des toxoplasmes à la dilution de 1/100 pouvait être considéré comme positif.

Nous avons fait pratiquer à l'Institut Pasteur de Paris (docteur Lépine) un certain nombre de tests de neutralisation à titre de contrôle, en tout 19 fois. Il y eut 10 résultats négatifs. Aucun de ces sérums ne présentèrent un test tinctorial positif à la dilution 1/100, mais 5 le furent à la dilution 1/20. Sur les 9 tests de neutralisation positifs, 6 tests tinctoriaux furent positifs à 1/100 et 8 à 1/20. A la dilution 1/100 la concordance entre les deux tests est donc de 16 sur 19.

Nous avons eu l'occasion de pratiquer des tests tinctoriaux pour six enfants de moins de 15 ans, trois garçons et trois filles, atteints de maladie de Little. Pour trois de ces petites filles le test tinctorial fut positif au 1/100 ; dans deux cas le test de neutralisation pratiqué à Paris fut lui aussi positif, dans le troisième cas il ne fut pas pratiqué, mais une intradermoréaction à la toxoplasmine au 1/1.000 fut très positive.

Le sérum des parents fut aussi examiné, dans un cas, les tests tinctoriaux étaient négatifs au 1/100 chez le père et la mère, mais positifs au 1/4, le test de neutralisation de la mère était négatif et celui du père positif. Malheureusement on ne connaît pas pour ces trois malades ni l'état du fond d'œil, ni celui de la radiographie crânienne.

Parmi les onze autres malades possédant des tests tinctoriaux positifs au 1/100 trois malades étaient atteints d'une localisation synoviale. Pour deux de ces malades, l'intradermo-réaction est elle aussi très positive et l'un des deux possède aussi un test de neutralisation positif. Pour le troisième non seulement test tinctorial au 1/100 et test de neutralisation sont positifs, mais le pus articulaire inoculé à la souris fait apparaître des toxoplasmes du troisième passage. (cf. partie clinique).

Des huit autres malades possesseurs d'un test tinctorial positif au 1/100 nous n'avons malheureusement aucun renseignement clinique.

DIFFICULTÉS ET FACTEURS D'ERREUR DU TEST TINCTORIAL.

Un certain jour de fin février 1951, notre sérum, qui encore huit jours auparavant se montrait apte à nous servir de réservoir de facteur accessoire, modifia le cytoplasme des toxoplasmes dans la proportion de 60 % environ et se révéla à plusieurs examens inapte à un tel emploi.

Il nous fallut alors rechercher une nouvelle source de cette mystérieuse « alexine » et c'est alors que nos déboires commencèrent. Aucun des quatre assistants du laboratoire ne présenta un sérum susceptible d'être utilisé, ni aucun d'une dizaine de malades pris au hasard dans le service hospitalier où nous étions interne. C'est à la suite de ces échecs que nous avons testé le sérum frais et non dilué de 200 donneurs de sang du Centre de Transfusion de Lyon. Sur ces 200 sérums à la dilution 1/2, six seulement ne modifiaient pas plus de 10 % de toxoplasmes fraîchement prélevés. Mais trois mois après, un deuxième prélèvement de sérum de deux de ces six donneurs possibles, se montrèrent inaptes, ils modifiaient les toxoplasmes dans la proportion de 30 à 40 %. Devant cet échec nous nous sommes demandés, s'il ne fallait pas stocker et congeler un

sérum le jour même où il se trouvait utilisable. Par lots de cinq ou six, nous testions le sérum d'individus pris au hasard, à qui nous prélevions 20 cc de sang. Si leur sérum ne modifiait pas les toxoplasmes, nous le congélions immédiatement, réparti en ampoules de 5 cc et le stockions à — 15°, — 20°.

Mais nous eûmes un troisième déboire, lorsque reprenant une semaine plus tard ce même sérum nous nous apercevions qu'il présentait une activité antitoxoplasmique évidente, fait que Westphal, Weigand et Gleim signalent aussi. Nous nous sommes demandés alors si ces variations que rien n'expliquaient, ne provenaient pas de la suspension de toxoplasmes elle-même, si le jour de prélèvement influait sur la qualité des toxoplasmes, ou si certaines souris ne développaient pas plus vite que d'autres un taux élevé d'anticorps. Nous n'avons pu observer qu'un fait, c'est que si l'ascite de souris riche en toxoplasmes était mêlée de sang, ceux-ci s'altéraient spontanément dans de notables proportions. Aussi pour écarter ces facteurs d'erreur, Weigand et Gleim testent auparavant le facteur accessoire, au contact de suspensions toxoplasmiques provenant de quatre ou cinq souris différentes.

Devant ces échecs successifs, nous devions abandonner ce test, faute de pouvoir nous procurer un facteur accessoire stable.

Il n'en reste pas moins vrai que ce test est utilisé à l'étranger et spécialement par Sabin lui-même. Or il se trouve qu'en France, et Mlle Sautter, assistante du docteur Lépine à l'Institut Pasteur de Paris, et Desmonts, chef de laboratoire du professeur Lelong à l'hôpital Saint-Vincent de Paul, ont fini par abandonner eux aussi ce test, devant la difficulté de se procurer le facteur accessoire.

Sabin lui-même, reconnaît qu'il est peu fréquent, moins de 50 % des adultes en présentent ; Westphal sur 43 sérums n'en trouve que 9 d'utilisables ; et Desmonts testant 92 sérums à la recherche de ce facteur accessoire, dont un fort pourcentage d'enfants de 6 mois à 1 an, n'en trouve aucun ; les sérums qui altèrent le moins une suspension de toxoplasmes en altèrent cependant 20 %. Enfin, Weigand et Gleim dans un article récent, écrivent que c'est surtout le problème du complément qui rend difficile le test de Sabin et Feldman. Pour tourner

la difficulté ils prélèvent dès qu'ils ont découvert un donneur utilisable 200 à 300 cc de sérum qu'ils conservent à — 15°.

Enfin, Westphal signale encore un facteur d'erreur ; selon l'origine chimique du bleu de méthylène, les taux de positivité peuvent varier du simple au quadruple.

En somme trois ordres de facteur au moins peuvent varier dans cette réaction : le facteur accessoire, la suspension toxoplasmique, le colorant.

MÉCANISME DE LA RÉACTION.

Ni Sabin, le père de la réaction, ni Westphal, le parasitologiste hambourgeois, n'en donnent une explication satisfaisante. C'est à Desmonts, de Paris, que nous devons la véritable démonstration.

Dans un premier temps, il démontre que le colorant n'est pour rien dans la réaction. Il met simplement en évidence une modification, une altération qui s'est produite au niveau du cytoplasme du toxoplasme. En effet, il montre que les toxoplasmes qui ne prennent pas le colorant sont ceux qui, observés au microscope à contraste de phase, ont perdu leur réfringence, sont devenus ovalaires et granuleux.

Dans un deuxième temps, il démontre que cette altération du cytoplasme toxoplasmique est comparable à une lyse. Les toxoplasmes soumis à l'action d'un immunsérum sont identiques à ceux qui ont subi l'action d'une solution hypotonique. Ce test ne devrait plus s'appeler un test tinctorial, ni même un test de modification cytoplasmique, mais test de toxoplasmolyse. Ainsi ce test se rapproche d'autres tests immunologiques connus, comme celui de la lyse du vibron cholérique de Pfeiffer et Issaef, ou celui de la lyse des leptospires.

Ces phénomènes de lyse mettent tous en jeu, un facteur thermostable spécifique porteur des anticorps ou de la propriété lytique spécifique du sérum, et un facteur thermolabile non spécifique présent dans le sérum frais, véritable alexine ou complément. Dans le cas de la toxoplasmolyse le facteur spécifique atteint dans les sérums immunisés, hommes ou animaux, un pouvoir très élevé puisqu'il peut être actif jusqu'à des dilutions atteignant le 1/6.000. Quant au facteur non spéci-

fique, Sabin a voulu l'appeler « facteur accessoire » et Winsser « activateur » et le différencient du complément habituel. Ses seules particularités sont qu'on ne connaît aucune autre source à ce facteur que certains sérums humains, tous les sérums animaux expérimentés étant inutilisables, et que pour agir il doit exister en assez grande proportion, 50 % environ bien que ce fait soit discuté par Desmonts.

Ce test de lyse du toxoplasme nous fait mieux comprendre sa place parmi les différentes réactions immunologiques utilisées en sérologie courante et doit nous inciter à poursuivre nos recherches pour le sérodiagnostic de routine. Ces recherches devront porter surtout sur l'obtention et le stockage du facteur non spécifique ou complément. Il faudra aussi pousser plus loin les dilutions de sérums, et peut-être aussi dans le cas où l'obtention du complément idéal serait par trop difficile, on propose de considérer le taux limite de positivité d'une dilution donnée non plus à 50 % de lyse, mais à 50 % plus X % (activité propre du complément), enfin utiliser le microscope à contraste de phase pour la lecture du test ce qui comporte une manipulation de moins.

VALEUR ET INTERPRÉTATION DU TEST DE TOXOPLASMOLYSE.

Quand Sabin publia les premiers résultats qu'il obtint avec ce test il montra que les anticorps spécifiques apparaissaient dès le cinquième jour après l'inoculation chez le rat blanc, vers le quatorzième jour chez le singe. Le taux des anticorps augmentait jusqu'à la troisième semaine atteignant des titres situés entre 1/256 et 1/4.000, puis ils se stabilisaient pendant des semaines avant de redescendre et de se maintenir à un taux fixe indéfiniment. Les anticorps ainsi mis en évidence, apparaissent au moins une semaine ou deux, avant ceux détectés par la déviation du complément.

Chez l'homme, Sabin admettait jusqu'à ces derniers temps comme taux significatif le 1/64. Or dans un article du mois de novembre 1952, en collaboration avec Eichenwald, Feldman, Jacobs, Sabin signale que 50 % de la population adulte ou infantile normale possède un taux de 1/256, ce qui laisse à penser qu'il serait plus difficile actuellement. Westphal admet

que les taux supérieurs à 1/50 sont positifs et Piekarski s'ils sont supérieurs à 1/72 !

En conclusion, le test de lyse du toxoplasme est un test qui semble spécifique, très sensible, et qui permet des diagnostics *a posteriori*, car ils restent longtemps positifs. Malheureusement ses belles qualités théoriques sont réduites à néant par la difficulté pratique qu'il représente comme sérodiagnostic de routine.

La déviation du complément

Ainsi l'échec du test de toxoplasmolyse nous conduisit à rechercher une autre réaction sérologique. La déviation du complément semblait une réaction facile à réaliser, si ce n'était la préparation d'un antigène stable et spécifique.

C'est en 1937 que pour la première fois, Nicolau et Ravelo signalèrent la possibilité d'une telle réaction. Ils utilisaient un antigène préparé à partir d'extraits d'organes de lapin, rate ou cerveau, en solution alcoolique ou saline isotonique. La technique de fixation du complément était celle de Calmette et Massol.

En 1942, Warren et Sabin proposèrent aussi un antigène préparé à partir du cerveau de lapin et affirmèrent que celui préparé à partir de l'ascite de souris était inutilisable car anti-complémentaire et non spécifique.

En 1948, Warren et Russ proposent pour la première fois un antigène préparé à partir des membranes chorioallantoïdiennes d'œufs incubés et inoculés sept jours auparavant. En 1949, Sabin démontre qu'en centrifugeant l'antigène précédent à 15.000 tours minutes pendant une heure à 4° on augmentait encore sa spécificité.

Depuis les tenants des antigènes préparés à partir de la membrane chorioallantoïdienne et ceux préparés à partir de l'exsudat péritonéal de la souris ou du cobaye s'opposent. Parmi les premiers il faut citer Macdonald, Cathie et Dudgeon, Makstenieks, Lépine. Parmi les seconds Steen et Kass, Westphal (antigène cobaye), Desmonts.

Parmi les méthodes de fixation les uns préfèrent la méthode

de fixation prolongée à la glacière type Kolmer, les autres une fixation à 37° pendant une heure.

TECHNIQUE.

Dans un premier temps nous avons préparé notre antigène à partir de l'exsudat péritonéal de cinq souris inoculées massivement quatre jours auparavant, en utilisant une méthode mixte qui tenait de celle de Steen et Kass et de celle de Westphal.

La succession des opérations peut ainsi se résumer :

1° Centrifugation de l'exsudat pendant 20 minutes à 3.000 tours.

2° Dilution du culot dans 10 cm³ de citrate de soude à 3,8 % (2 cc par souris utilisée).

3° Congélation et dégel brusques six fois de suite (neige carbonique).

4° Exposition aux ultrasons en couche mince dans un erlenmeyer pendant 6 minutes.

5° Centrifugation lente de 5 minutes à 5.000 tours.

6° Centrifugation du liquide surnageant pendant une demi-heure à 5.000 tours.

7° Dilution du culot dans 2,5 cm³ de sérum physiologique (0,5 cc par souris).

8° Addition de 2,5 cm³ d'une solution de phénol à 1 % dans du sérum physiologique.

9° Laisser mûrir à la glacière une semaine et agiter chaque jour la solution qui est légèrement opaline.

Nous utilisons comme technique de fixation celle de Calmette et Massol avec du sérum de malades, non dilué, décomplémenté à 56° pendant 20 minutes. Nous avons ainsi pratiqué dix-huit réactions. Elles ont toutes été négatives sauf deux. L'un de ces deux sérums avait été deux mois auparavant négatif et s'est montré depuis avec un autre antigène et une autre méthode de fixation constamment positif (voir chapitre toxoplasmose oculaire où cette observation est rapportée, obs. B...).

Depuis nous avons reçu l'antigène de Westphal préparé industriellement par la *Farbwerke Hoechst* à partir de l'exsudat péritonéal du cobaye et nous utilisons dans ses grandes lignes la technique de fixation préconisée par cet auteur.

Nous pratiquons une réaction quantitative avec fixation à 37° pendant une heure. Les composants de la réaction entrant tous dans la même proportion pour une quantité terminale de 10. Voici dans le détail la façon dont nous procédons :

1° *Système hémolytique* : Les hématies de mouton fraîches sont lavées trois ou quatre fois et mises en suspension à 5 % dans du sérum physiologique. Nous utilisons le sérum hémolytique de Ranque (Marseille), 0,05 cc pour 10 cc de suspension d'hématies à 5 % et les utilisons après 10 minutes de contact à la température du laboratoire.

2° *Complément* : Il est nécessaire de tester au préalable le sérum pur de trois ou quatre cobayes pour s'assurer qu'il ne présente aucun anticorps toxoplasmique. Puis prélever par ponction cardiaque, 10 à 15 cc de sang sur trois ou quatre cobayes à jeun depuis trois heures. Le mélange de ces sérums servira à préparer le complément que nous conservons en solution hypertonique selon la méthode de Mounier ; cette solution placée à la glacière peut se conserver environ six mois. Pour l'usage on dilue cette solution au 1/10 (1 plus 9) dans l'eau distillée et l'on obtient un complément isotonique au 1/20.

3° *Titrage du complément* : Nous titrons le complément la veille du jour où nous pratiquons les réactions. Nous utilisons le complément au 1/100. Nous répartissons dans six tubes, sérum physiologique, complément au 1/100, hématies sensibilisées de la façon suivante :

1	2	3	4	5	6	tubes.
7	6	5	4	3	2	sérum physiologique à 9 %.
1	2	3	4	5	6	complément au 1/100.
2	2	2	2	2	2	hématies sensibilisées.
1/100	1/33	1/20				taux de dilution du complément.
1/50	1/25	1/16				

Une fois les hématies sensibilisées réparties, mise à l'étuve à 37° pendant une demi-heure, puis à la glacière jusqu'au lendemain moment où se lit le titre d'utilisation du complément.

Ce taux correspond au premier tube où l'hémolyse est absolument totale, sans aucun trouble. On emploie ainsi un complément titrant une unité, mais pour faciliter la distribution ultérieure on dédouble le titre par addition d'une quantité égale de sérum physiologique.

4° *Sérums de malades à tester* : Nous employons des sérums dilués au 1/5 dans du sérum physiologique et nous les décomplémentons pendant 2 à 5 minutes à 60°, puis des dilutions au 1/15 et au 1/30 sont préparées.

5° *Réaction de fixation elle-même* : Nous distribuons en gouttes et toujours avec la même pipette, sérum physiologique à 9/1.000, les trois dilutions de sérums de malades inactivés, le complément titré, l'antigène pur dilué au 1/2 (1 + 1) en sérum physiologique, les hématies sensibilisées de la façon suivante :

	ESSAI TÉMOIN		ESSAI TÉMOIN		ESSAI TÉMOIN	
	1/5		1/15		1/30	
Sérum physiologique	2	4	2	4	2	4
Sérum de malade inactive	2	2	2	2	2	2
Complément ajusté	2	2	2	2	2	2
Antigène	2	0	2	0	2	0

Agiter pendant une minute. Laisser fixer pendant une heure à l'étuve à 37°.

Hématies sensibilisées préparées la veille et conservées à la glacière

	2	2	2	2	2	2
--	---	---	---	---	---	---

Laisser à l'étuve pendant une demi-heure à 37°, placer à la glacière et lire le lendemain.

6° *Lecture* : Nous apprécions le taux d'hémolyse en croix pour chaque dilution.

0 = l'hémolyse est totale dans le tube essai et dans le tube témoin.

+ = le sérum du tube essai a la même couleur que celui du tube témoin, mais il existe un important trouble quand on agite.

++ = le sérum est coloré, mais plus clair que le témoin et il existe un dépôt d'hématies important.

+++ = le sérum est pâle, gros culot rouge.

++++ = sérum absolument limpide, toutes les hématies sont rassemblées au fond du tube essai.

Nous avons donc modifié, sensiblement la technique originale de Westphal en pratiquant la réaction sur des dilutions croissantes de sérum, et en ajustant encore plus exactement le titre du complément.

De cette façon nous avons obtenu des résultats satisfaisants ; la lecture et l'appréciation des réactions étant avec cette méthode assez faciles.

RÉSULTATS D'ENSEMBLE.

Depuis neuf mois nous avons pratiqué environ 770 séro-réactions qui correspondent à 717 sérums de malades différents. Sur ces 717 sérums 115 sont positifs, 71 sont douteux, 531 sont négatifs.

L'étude des réactions positives nous apprend que 53 sérums sont positifs au $1/5$ sans que l'on ait pu pousser plus loin les dilutions. Ce sont presque tous des sérums peu positifs du type une croix au $1/5$ (49), ou deux croix au $1/5$ (4). Mais pour 62 sérums les dilutions ont été poussées. Vingt-quatre sérums ne sont positifs qu'au $1/5$, 19 le sont jusqu'au $1/15$, 18 sont encore positifs au $1/30$, 1 sérum l'est jusqu'au $1/80$.

Selon l'intensité des réactions nous avons obtenu plusieurs types de réponse.

Dans un premier groupe il y a les sérums fortement positifs qui ont 2, 3 ou 4 croix au $1/5$ et dont l'intensité de la réaction diminue progressivement avec l'augmentation du taux de dilution, mais qui restent encore positifs à une ou deux croix au $1/30$, nous en avons 8 de ce type.

On peut y ranger aussi les sérums moins positifs que les précédents mais nettement positifs au $1/5$, moins au $1/15$ et négatifs au $1/30$, il y en a 6 de ce type.

Dans un deuxième groupe nous rangeons les sérums positifs au $1/5$, mais qui ne tiennent pas aux dilutions supérieures, ils se négativent immédiatement, il y en a 24 de ce type.

Dans un troisième groupe enfin se placent les sérums qui ont des réactions peu intenses, mais qui tiennent aux dilutions successives, par exemple du type une croix au $1/5$, au $1/15$ et

au 1/30, de ce type uniforme nous en avons 24. Voici résumé dans un tableau ces diverses possibilités.

		1/5	1/15	1/30	1/80	
1		++++	+++	+++	+++	TYPE I progressivement décroissant.
7		+++	++	+		
		++	+	+		
6		++	++	0		
		++	+	0		
24	4	++	0	0		TYPE II la positivité ne persiste pas aux dilutions croissantes.
	20	+	0	0		
24	11	+	+	+		TYPE III uniformément mais légèrement positif.
	13	+	+	0		

A titre de comparaison nous avons testé le sérum de deux cobayes inoculés un ou plusieurs mois auparavant, les réponses sont :

du type III pour le cobaye 1 : +1/5 +1/15 +1/30 +1/60
du type I pour le cobaye 2 : ++1/5 +1/15 0 1/30

Nous pouvons donc remarquer facilement que le type de ces réponses n'est pas celui qu'on attendrait de sérums très positifs comme devait l'être ceux de ces deux cobayes ; il est à noter que le cobaye 1 que nous avons rapporté du laboratoire de Desmots donnait à ce dernier une réponse positive au 1/64, ce qui correspond bien à notre résultat.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS.

Si les résultats positifs du type I semblent bien indiscutables du fait d'une forte positivité à la première dilution qui s'atténue ensuite, il reste à discuter les réponses des types II et III qui par ailleurs forment la majorité des résultats obtenus. Le problème qui se pose est de savoir s'il faut davantage tenir compte de l'intensité de la réaction ou au contraire du taux de dilution atteint. Westphal lui ne tient compte que de l'in-

tensité de la réaction, puisqu'il ne pratique pas de dilutions successives. Il considère les résultats à une croix au 1/5 comme douteux cliniquement et n'accorde de valeur qu'aux réactions au moins marquées de deux croix. Mais il nous semble illogique d'accorder plus de valeur aux quatre réponses du type ++, 0,0, plutôt qu'aux 11 du type +,+,+. Aussi nous pensons que les sérums dont le résultat s'exprime par une seule croix au 1/5 et qui sont négatifs aux dilutions supérieures doivent être tenus pour très faiblement positifs ou même douteux au point de vue clinique, nous en avons 20 de ce type, tandis que ceux qui à cette dilution possèdent deux croix mais sont également négatifs aux autres dilutions peuvent être considérés comme légèrement positifs, en tout cas moins que ceux qui ne possèdent qu'une croix au 1/5 mais sont encore à une croix au 1/30, ou même à une croix au 1/15.

En somme dans l'interprétation de nos résultats nous estimons qu'il vaut mieux accorder une valeur au taux de dilution atteint plutôt qu'à l'intensité seule de celle-ci. Et notre principal argument est basé sur les réponses obtenues avec les sérums de cobaye certainement très riches en anticorps. Pratiquement il faut renouveler l'examen de tout sérum qui positif au 1/5 ne l'est plus au 1/15 ; noter dans chaque résultat et l'intensité et le taux de dilution atteint, et tenir davantage compte de ce dernier.

VALEUR DE LA RÉACTION.

Avec la déviation du complément, nous possédons une réaction de routine facile à exécuter, un peu plus difficile à interpréter, mais constante et stable.

Les anticorps mis en évidence par cette réaction ne semblent pas identiques à ceux mis en évidence par le test de toxoplasmolyse. En effet, ils apparaissent en retard sur ceux-ci, vers la troisième ou quatrième semaine, le taux de dilution ne monte jamais très haut 1/120 environ, plafonne, puis redescend dans les mois suivants et même après plusieurs années peut se négativer entièrement. On ne pourrait donc que difficilement mettre en évidence par cette réaction les infections chroniques ou latentes, mais elle serait la réaction par excel-

lence de toute infection acquise récente plus ou moins aiguë.

Utilisée seule si elle est négative elle n'exclue pas la possibilité d'une infection ancienne, mais si elle est positive à un titre élevé, ou si l'on voit le titre croître on peut affirmer qu'il s'agit d'une affection évolutive et récente ; si elle est positive à un titre faible égal ou inférieur au $1/5$, la question de sa spécificité peut se poser si l'on a aucune notion antérieure ou postérieure, car ce peut être soit le début d'une infection acquise récemment soit la guérison d'une infection latente.

Utilisée en tandem avec le test de toxoplasmyse elle donnerait des renseignements de grande valeur. Si les deux réactions sont négatives on peut écarter la toxoplasmose, si elles sont toutes deux positives le titre indiquera l'ancienneté et l'évolutivité de l'affection, si le test de lyse est positif et la déviation du complément négative d'abord, puis positive ultérieurement, il s'agit obligatoirement d'une infection récemment acquise et qui se développe, si au contraire elle reste à plusieurs examens successifs négative, il s'agit d'une infection chronique ancienne. Enfin on ne peut pas concevoir un test de lyse négatif et une déviation du complément positive, dans un tel cas il faudrait poser la question de la spécificité de cette dernière et s'assurer, par exemple, que le BW et les tests hépatiques soient négatifs.

L'intradermo-réaction

Nous n'avons pas une grande pratique de ce test préconisé par Feldman dans le diagnostic de la toxoplasmose chronique. L'antigène utilisé est identique à celui de la déviation du complément, bien qu'il puisse être moins purifié. Nous en avons préparé un stock selon sa technique et nous employons à l'heure actuelle celui que la Farbwerke Hoechts prépare. Nous utilisons une dilution au $1/100$ que nous injectons par voie intradermique à la dose de 0,1 à 0,2 cc. Sont considérés comme résultats positifs, toute induration ou érythème dont le diamètre est supérieure à 10 mm, 48 heures après l'injection. L'intensité de la réaction ne possède aucune relation avec le degré d'activité de l'infection.

Dans la toxoplasmose chronique, il existe une bonne corrélation entre le test intradermique et le test de neutralisation comme avec le test de toxoplasmyse. L'intradermoréaction semble dans une affection acquise se positiver, en même temps ou même plus tardivement que la déviation du complément, mais elle restera indéfiniment positive, alors que les autres réactions sérologiques seront négatives.

Frenkel enfin pense qu'associée à la déviation du complément en l'absence de test de lyse, elle peut avoir un intérêt. Si elles sont toutes deux négatives, il ne s'agit pas de toxoplasmose ; si le test intradermique est seul positif, il s'agit d'une affection chronique, si les deux tests sont positifs il s'agit d'une infection récente et dans ce cas le titre de la déviation du complément s'élève à la suite de l'injection intradermique d'antigène.

Malheureusement le test cutané peut être négatif, alors que les réactions sérologiques quantitatives seront positives à des taux significatifs. Par ailleurs dans une population normale le nombre des réactions positives croît avec l'âge et peut atteindre 20 % à 30 % après 50 ans. Aussi, Sabin pense que ce test ne possède aucune valeur diagnostique, mais qu'il peut être un outil grossier de dépistage au cours d'enquêtes épidémiologiques dans une population donnée ou pour des études de corrélation de groupes.

Nous avons utilisé un tel test soit isolé, soit couplé avec la déviation du complément et nous en trouverons les résultats au chapitre « enquête épidémiologique ».

EN CONCLUSION, nous avons pu mettre au point une réaction sérologique quantitative pour la toxoplasmose. Après l'échec du « dye test » que nous avons montré être un test de toxoplasmyse, dû à de multiples variations (facteur accessoire, suspension toxoplasmique, bleu de méthylène), la déviation du complément avec l'antigène de Westphal nous a donné entière satisfaction. Enfin le test intradermique, test qualitatif, d'une simplicité extrême ne possède isolé aucune valeur diagnostique et accouplé, à la déviation du complément ne pallie pas à toutes ses insuffisances.

L'idéal consisterait à associer deux réactions quantitatives et une réaction qualitative, aussi maintenant que le mécanisme intime du test tinctorial est connu il faut reprendre son étude sous un angle nouveau, rechercher une source commode de facteur accessoire, par exemple le blanc d'œuf, utiliser à la place de l'héparine dans la suspension toxoplasmique, à cause de son action anticomplémentaire possible, d'autres substances comme le hyaluronidase, par exemple. Et même sous l'influence liquéfiante de ce produit, il se pourrait qu'on puisse mettre en évidence dans l'immunsérum des « agglutinines » spécifiques. Mais il n'y a là que des hypothèses de travail que nous nous proposons de vérifier ou d'infirmer dans les années à venir.

CHAPITRE III

ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE

Ce chapitre sera volontairement court. Il fera l'objet de la thèse de notre ami P. Faure qui nous a secondé pour une très large part dans ce travail, et nous nous contenterons de résumer rapidement nos résultats.

Notre enquête a porté tout d'abord sur un groupe témoin de donneurs de sang, pour connaître l'indice moyen de toxoplasmosé-infection, elle a été faite uniquement au moyen de la déviation du complément.

Nous avons testé un certain nombre de jeunes femmes d'une maternité lyonnaise soit au moyen de l'intradermoréaction à la toxoplasmine seule, soit au moyen de la déviation de complément seule.

Enfin en couplant test à la toxoplasmine et déviation du complément nous avons mené une enquête dans un service de neurologie, et dans des services de psychiatrie, d'adultes et d'enfants.

GROUPE TÉMOIN.

Sur 105 adultes bien portant des deux sexes, donneurs de sang, originaires de Lyon ou des environs de Lyon, nous n'avons obtenu avec la déviation du complément que neuf réponses positives soit 8,5 %. Sur ces 9 sérums positifs (une croix à la dilution 1/5), 7 sérums n'ont été testés qu'à cette dilution, un autre a été négatif aux dilutions supérieures, le dernier a été positif au 1/15 et négatif au-dessus.

MATERNITÉ.

Nous avons donné dans un article à paraître les résultats que nous avons obtenus avec le test cutané à la toxoplasmine

chez des accouchées de la clinique obstétricale du professeur Pigeaud. Sur 150 tests, 16 réactions cutanées furent positives soit 10,6 %. Sur 31 jeunes femmes de moins de 22 ans, deux seulement eurent un test cutané positif soit 6,4 %, alors que pour le groupe des 119 accouchées plus âgées 14 ont réagi soit 11,8 %. Sur neuf mères qui ont donné naissance à des prématurés ou à des mort-nés sans cause connue, il y eut trois réactions positives soit 33 % environ, alors que sur six mères pour lesquelles une cause évidente expliquait la prématuration ou la mort du nouveau-né il n'y eut aucun test positif.

Avec la déviation du complément nous avons testé un autre groupe de 40 sérums de mères de nouveau-nés prématurés, débiles, mort-nés ou atteints de malformation, pour lequel on n'a pas trouvé de cause. Parmi elles, 14 sérums sont positifs soit 35 %, alors que sur 7 sérums de mères de prématurés ou mort-nés de cause connue, hypertension artérielle, néphropathie gravidique, placenta proevia, tuberculose, il n'y a aucune réponse positive.

Ces deux enquêtes faites avec le test cutané et la déviation du complément se surperposent et font apparaître une nette augmentation des réactions positives chez les mères de prématurés ou mort-nés, ce qu'avaient déjà constaté des auteurs comme Westphal et Schultz, ou comme Dontenwill, après Zilliacus et Wist ou Gard ; tous ces auteurs trouvant dans les mêmes conditions, avec le test de lyse, jusqu'à 75 % de réactions positives.

Ces suppositions basées sur l'étude statistique doivent nous inciter à rechercher avec plus de précision si la toxoplasmose est vraiment en cause. En effet on sait, lorsqu'un nourrisson naît avec des signes évidents d'atteinte toxoplasmique (hydrocéphalie, calcifications intracérébrales, chorioretinite), que la mère s'est infectée, même de façon inapparente, pendant sa grossesse, et que tous les enfants qu'elle aura après sa grossesse seront indemnes. Il faudrait donc admettre si un certain nombre de prématurations ou de mort-nés relèvent de cette cause, que la mère s'est aussi contaminée pendant sa grossesse, n'ayant pas eu le temps de constituer un taux d'anticorps suffisant pour protéger le fœtus. Pour en avoir la certitude il faudrait pouvoir dès qu'une jeune femme se présente à la première consultation

de déclaration de grossesse, faire une déviation du complément et une intradermoréaction et suivre tout au long de la grossesse l'évolution de ces deux réactions, et ne retenir que celles qui se positiveraient pendant ce laps de temps. Cette étude n'a pas encore été tentée, elle mériterait de l'être, malgré les difficultés pratiques et humaines qu'elle entraîne. Par ailleurs faire chez tous les prématurés des examens sérologiques, et chez les mort-nés des recherches anatomopathologiques minutieuses afin de mettre en évidence le parasite.

SERVICE DE NEUROLOGIE DE L'ANTIQUAILLE.

Dans le service de notre maître, le professeur P.-F. Girard, nous avons sans discrimination testé 34 femmes et 22 hommes, avec le test cutané et la déviation du complément. Pour le test cutané nous avons utilisé deux sortes de toxoplasmine, l'une que nous avons préparée selon la technique de Frenkel, l'autre préparée selon la méthode de Westphal.

Pour les femmes, nous n'avons obtenu que deux fois des réactions positives et avec la déviation du complément (une croix au 1/15 et trois croix au 1/80) et avec l'intradermoréaction à la toxoplasmine au 1/100, soit 5,8 %. Pour 14 autres malades femmes, déviation du complément et intradermoréaction furent entièrement négatives, soit 41 %. Dans dix cas, la déviation du complément fut négative et l'intradermoréaction positive, soit 29 %. Dans huit cas, l'intradermoréaction fut douteuse et la déviation du complément négative, soit 24,2 %.

La malade qui possédait une déviation du complément positive au 1/80 avait une intradermoréaction négative avec la toxoplasmine au 1/1.000 et si aux autres dilutions l'érythème dépassait 10 mm, il n'y avait pas d'induration. Le myélogramme de cette malade montra un toxoplasme intracellulaire (cf. observation à la deuxième partie), et il est possible que l'infection soit récente.

La malade qui avait une déviation positive à 1/15 possédait un test intradermique au 1/1.000 légèrement positif. Elle avait présenté trois ans auparavant un épisode d'encéphalomyélite fébrile et elle garde à l'heure actuelle des séquelles neurologiques qui ont fait poser le diagnostic de gliomatose

du tronc. Un myélogramme et une biopsie musculaire ont été normaux.

Pour les hommes, nous avons pu tester 22 sujets. Sur ce nombre trois malades (13,6 %) possèdent une déviation et une intradermoréaction positives, l'un était hospitalisé pour une sciatique, un autre pour un syndrome de psychasténie avec névrose d'angoisse, le troisième pour un syndrome myopathique avec myatonie considéré comme une maladie de Wernig Hoffman mais ayant survécu.

Huit autres malades possèdent une déviation du complément positive avec une intradermoréaction douteuse ou négative, ce qui est sérologiquement très atypique car il ne semblait pas cliniquement s'agir de primo-infection toxoplasmique, or dans tous ces cas où la déviation du complément n'était que du type une croix à 1/5 on peut retrouver soit une spécificité (2), soit un paludisme (1), soit un alcoolisme évident puisqu'il avait nécessité l'hospitalisation du malade (cure de désintoxication) (4), toutes causes qui peuvent expliquer un déséquilibre sérique et donner une réaction très légèrement positive comme nous en avons obtenu. Huit autres malades avaient et une déviation du complément et une intradermoréaction négative 36,3 %. Enfin trois malades avaient une intradermoréaction positive et une déviation négative.

Sur l'ensemble des 56 malades de cette enquête, si nous ne tenons compte que de la déviation du complément, il n'existe que 8,9 % de cas positifs soit le chiffre du groupe témoin, si nous ne tenons compte que de l'intradermoréaction à la toxoplasmine 32 %, ce qui paraît être un pourcentage élevé par rapport aux résultats antérieurement obtenus.

AUTRES RÉSULTATS.

Parmi les 51 sérums envoyés des différents services d'ophtalmologie pour choroïdite, 12 sont positifs, soit 23,5 %. Parmi eux 9 sérums de choroïdite juxta-papillaires acquises, d'origine inconnue où la tuberculose et la spécificité pouvaient être écartées ont été examinés, 3 sont positifs, soit 33 %.

Sur les 14 sérums envoyés des services de pédiatrie, pour des enfants atteints d'encéphalopathie, ou maladie de Little, 4 sérums sont positifs, soit 28,5 %.

Nous ne pouvons pas fournir plus de renseignements sur les cas positifs, car il ne nous a pas été possible d'observer nous-même ces malades.

SERVICE DE PSYCHIATRIE ADULTES.

Nous avons pu dans le service de l'hôpital psychiatrique départemental du Vinatier du professeur Dechaume, mener une enquête sérologique comparable à la précédente. Elle porte sur 63 malades hommes adultes et comporte pour chacun une intradermoréaction à la toxoplasmine type Frenkel, une autre à la toxoplasmine type Westphal au 1/100 et au 1/1.000, enfin une déviation du complément.

Sur ces 63 malades mentaux un seul possède une déviation du complément ($+ 1/5$) et une intradermoréaction à la toxoplasmine au 1/100 positive ; il s'agit d'un schizophrène. à seuil cardiazolique bas, sans signes de comitialité électriques, mais dont un fils est comitial ; par ailleurs atrophie corticale, temporo-pariétale, à la pneumoencéphalographie gazeuse ; enfin tuberculose excavée des deux sommets, avec bacilloscopie positive.

Quatre autres malades possèdent une déviation du complément positive ($++ 1/5$, $+ 1/25$, $+ 1/30$ et $+ 1/30$) et des réactions négatives ou douteuses avec les deux sortes de toxoplasmine, ce qui est contradictoire, à moins d'admettre que les intradermoréactions n'ont pas encore eu le temps de se positiver en cas d'une infection toxoplasmique récente. Dans un cas il s'agit d'une spécificité cérébrale, dont le BW est positif, mais dans les trois autres cas on ne peut retrouver aucune cause pour expliquer la déviation du complément positive. Dans ces trois cas il faudrait pratiquer de nouveaux tests cutanés et voir s'ils se sont positivés. Dans le cas contraire, la question de la spécificité de la déviation du complément ou de l'intradermoréaction doit être posée sans pouvoir être d'ailleurs résolue.

Il existe enfin 50 malades dont les intradermoréactions et la déviation du complément sont négatives.

Enfin, huit malades possèdent une intradermoréaction à la toxoplasmine positive et une déviation négative.

Au point de vue statistique si l'on ne tient compte que des intradermoréactions positives, le pourcentage des réactions posi-

tives est de 14 %, et le pourcentage des déviations du complément positives est de 6,3 % ; ces deux chiffres étant absolument comparables aux groupes témoins, on ne peut rien conclure de cette enquête statistique.

SERVICE DE PSYCHIATRIE INFANTILE.

Dans le service du docteur Beaujard, à l'hôpital psychiatrique départemental du Vinatier, nous avons pu examiner 163 enfants de 5 ans à 18 ans des deux sexes, avec la déviation du complément et l'intradermoréaction à la toxoplasmine type Westphal au 1/1.000 et au 1/100.

Nous avons obtenu 33 déviations du complément positives, dont 25 au 1/5, 5 au 1/15 et 3 au 1/30, ce qui correspond à 20 % du total des enfants examinés ce qui paraît être un pourcentage élevé pour un groupe de population de cet âge ; malheureusement nous n'avons pas pu encore tester un groupe témoin d'enfants sains. Nous avons obtenu des tests cutanés d'intensité excessivement faible dans 17 cas de l'ordre de 5 mm d'érythème et d'induration souvent même inférieur à ce diamètre. Tests cutanés et tests sérologiques positifs ne correspondent que dans 15 cas, soit dans 9 % des cas, dans 18 cas la sérologie est positive alors que l'intradermoréaction est négative. Une fois de plus le problème de la spécificité de la sérologie se pose. Or, sur les huit déviations du complément nettement positives au 1/15 ou plus, le test cutané n'est positif que quatre fois et même le sérum positif à ++ au 1/40 correspond à une intradermoréaction négative. C'est alors le problème de la spécificité du test à la toxoplasmine qui se pose. Faut-il ou non en tenir compte ? Si l'on en croit Frenkel, oui ; si l'on en croit Sabin et Desmonts, non, et c'est aussi notre opinion.

Il est enfin intéressant de signaler que dans ce groupe existe un garçon de 12 ans porteur de calcifications cérébrales, une choroïdite maculaire pigmentaire, avec microphthalmie de l'œil droit et d'un foyer épileptogène occipital gauche ; or ces réactions sérologiques et cutanées sont toutes deux négatives, ce qui est très rare, 5 % des cas pour Sabin.

Par ailleurs parmi les huit réactions sérologiques très positives égale au 1/5 ou supérieure, on relève trois cas d'encé-

phalite suivie d'un foyer épileptogène temporal droit. Dans un cas il s'est agit d'une méningoencéphalite survenue à l'âge de 6 ans, dans l'autre cas d'une encéphalite postpneumonique de la première enfance, et qui a subi une résection de son foyer épileptogène droit sans succès. Dans le troisième cas d'une encéphalite avec amaurose et convulsions.

Enfin, il existe deux cas de maladie de Little, dont un fut opéré pour un hématome sousduremérien calcifié, nous avons pu voir le fragment prélevé, au point de vue histologique et n'avons pu retrouver aucune trace de toxoplasmes ; et un cas d'hydrocéphalée avec atrophie corticale.

D'après cette enquête pratiquée dans un groupe d'enfants appartenant à un service de psychiatrie et « d'épileptiques », il apparaît que 21 réactions sont positives dans le groupe des 85 « épileptiques » soit 24,7 %, alors que dans le groupe des 78 débiles mentaux il n'y en a que 12, soit 15,3 %.

EN CONCLUSION à ce chapitre d'enquête systématique pratiquée au moyen des tests cutanés à la toxoplasmine et des tests sérologiques sur 119 adultes et 163 enfants, on peut dire :

1° Que les réponses des toxoplasmines type Frenkel et type Westphal au 1/100 correspondent dans 82 %.

2° Que les réponses des tests sérologiques et des tests cutanés correspondent dans 81 % des cas.

3° Qu'une réaction sérologique type déviation du complément ne peut être considérée comme positive au point de vue du diagnostic clinique avec une certitude suffisante, que si son titre atteint le 1/15, lorsque l'on ne connaît pas l'état antérieur du titre du sérum.

4° Que les tests intradermiques à la toxoplasmine n'ont aucune valeur diagnostique.

CHAPITRE IV

TRAITEMENT DE LA TOXOPLASMOSE EXPERIMENTALE

A. REVUE DE LA LITTERATURE

La toxoplasmose expérimentale a suscité un grand nombre de travaux et de recherches thérapeutiques. Nous nous proposons dans ce chapitre d'exposer à la lueur des travaux publiés et de nos recherches personnelles, la liste des produits inactifs et de ceux qui paraissent posséder une action curative.

1. Produits qui se sont montrés inefficaces in vivo

Nous grouperons ces corps par catégories.

A. *Les Arsenicaux :*

Tryparsamide, Mapharsen, Néosalvarsan (WARREN et SABIN, 1942).

Acetylarsan, Tryponarsil (VAN THIEL, 1949).

Acetarsonsone (ADAMS, COONEY, ADAMS, KABLER, 1949).

B. *Les Antimoniés :*

Stibosan, Stilbamidine, Emétique (WARREN et SABIN, 1942).

Fouadine (SABIN et WARREN, 1942).

C. *Les Antipaludéens :*

Chlorhydrate de quinine (WARREN et SABIN, 1942, VAN THIEL, 1950).

Atébrine (WARREN et SABIN, 1942, VAN THIEL, 1950).

Paludrine (GINGRICH et DARROW, 1951, PARAENSE, 1948, VAN THIEL, 1950).

Pentaquine, Chloroquine, Isopentaquine, Pamaquine (VAN THIEL, 1950).

B. Aminoquinoléine (GINGRICH et DARROW, 1951).

D. Les Antibiotiques :

Pénicilline, Streptomycine (ADAMS et coll., 1949).

Terramycine (PUECH, 1952, GRASSI et KASS, 1952, GARIN, 1953). Pour GIROUD et GAILLARD, 1951, BUSACCA, 1952, elle posséderait une certaine action.

Chloromycétine, Polymixine B, Bacitracine, Subtiline (FRENKEL, 1949).

E. Médicaments divers :

Acide désoxyribonucléique (cité par CROSS, 1951).

Acide paraaminosalicylique, acide nicotinique, Nitrofurazone (FRENKEL, 1949).

3'-5' Dibromosulfanililide, Métachloridine, Naphtoquinone, Métanilamide, Sulfanililide (GINGRICH et DARROW, 1951).

Lactate de Rivanol, Trypaflavine (WARREN et SABIN, 1942).

Aurothiomalate de sodium, Iodure de sodium, Bleu de Méthylène, Bayer 205 (SABIN et WARREN, 1942).

II. Produits actifs sur la toxoplasmose animale expérimentale

Les expérimentateurs se sont adressés à deux sortes de produits. Les corps chimiques à action toxoplasmicide, et les moyens propres à développer ou à renforcer l'immunité naturelle vaccino et sérothérapie. Dans le premier groupe entrent essentiellement, les sulfamides, les sulfones, à un moindre degré l'auroéomycine et l'endoquine, dans le deuxième la toxoplasmine et l'antisérum.

LES SULFAMIDES

C'est en 1942 que pour la première fois, Sabin et Warren montrent l'efficacité des sulfamides dans la toxoplasmose expérimentale aiguë. Par la suite les autres thérapeutes ont presque toujours utilisé les sulfamides comme test de références à l'efficacité de nouveaux produits employés. Nous allons grouper les multiples travaux parus sur ce sujet non par auteurs mais par sulfamides.

A. SULFAPYRIDINE (Dagénan).

A été expérimentée par Sabin et Warren, 1942 ; Weinman et Berne, 1944 ; Van Thiel, 1950. Sur la souris, elle semble aussi active que le sulfathiazol pour la voie orale et plus active que la sulfadiazine. Pour la voie sous-cutanée elle semble à Van Thiel inefficace si la souris a été inoculée par voie intracérébrale mais capable de donner une guérison, si l'inoculation est intrapéritonéale. Elle est moins active que les sulfapyrimidines (Adiazine, Vertolan, Sumédine).

B. SULFATHIAZOLE (Thiazomide).

A été expérimenté par Sabin et Warren, 1942 ; Weinman et Berne, 1944 ; Summers, 1949 ; Van Thiel, 1950. Par voie orale, Summers constate 4 % seulement de mortalité parmi les souris inocuées et traitées. Par voie sous-cutanée pour Van Thiel, il paraît moins actif que les sulfapyrimidines.

C. LES SULFAPYRIMIDINES.

1° *Sulfadiazine* (Adiazine) a été expérimentée par Sabin et Warren, 1942 ; Biocca et Nobrega, 1945 ; Eichenwald, 1949 ; Van Thiel, 1950 ; Gingrich et Darrow, 1951. Par voie orale à la dose de 1 g/kg. Gingrich et Darrow constatent qu'elle augmente la survie des souris traitées ou même entraîne la guérison définitive avec réinoculations négatives si le traitement est commencé immédiatement après l'inoculation intrapéritonéale d'une faible dose de toxoplasme qui entraînait la mort des témoins en dix jours. Elle aurait pour ces auteurs une action comparable à celle de la Sulfone mère (Disulone). Par voie

sous-cutanée chez la souris son action est comparable à celle de la sulfaméthylpyrimidine (Sumédine) pour Van Thiel. Dans la toxoplasmose congénitale expérimentale de la souris, Eichenwald traitant des souriceaux de trois jours par voie sous-cutanée à la dose quotidienne de 1,5 g/kg. en trois fois pendant huit jours obtient 45 % de survie au lieu de 13 % chez les souriceaux témoins. Mais les survivants restent porteurs de germes.

2° *Sulfaméthylldiazine* ou sulfamérazine (Sumédine, Percoccid a été expérimentée par Summers, 1949 ; Van Thiel, 1950 ; Administrée per os, Summers constate qu'à la dose de 0,1 % de la nourriture, la sulfamérazine donne des survies mais est moins active que le sulfathiazole. Administrée par voie sous-cutanée, Van Thiel obtient 100 % de survie, que les souris soient inoculées par voie intracérébrale ou intrapéritonéale, les témoins mourant en quatre à huit jours, et le traitement ayant débuté en même temps que l'inoculation. Si le début du traitement est retardé d'un jour il obtient sensiblement les mêmes résultats. Mais si le traitement ne débute que le troisième jour, il faut des doses doubles de Percoccid pour obtenir le même résultat. Ensuite il n'obtient aucune survie. Les doses utilisées sont pour une souris de 20 g. de 0,3 cc d'une solution de Percoccid au 1/16 par jour administré en trois fois. Si les souris guéries sont réinoculées par une dose mortelle de toxoplasme par voie cérébrale ou par voie péritonéale 7 sur 12 survivent. Si les cerveaux de souris guéries sont inoculés à des souris vierges de toute infection toxoplasmique 6 sur 9 transmettent la maladie. Et Van Thiel admettrait que la souris qui transmet l'infection est celle qui résiste à une réinoculation, comme si l'immunité était due à la persistance de l'infection.

3° *Sulfadiméthylpyrimidine* ou sulfaméthazine (Vertolan, Elcosine) a été expérimentée par Van Thiel, 1950. Utilisée aux mêmes doses par les mêmes voies il obtient les mêmes résultats qu'avec la sulfamérazine.

D. SULFADIMÉTHYLBENZAMIDE (Irgafène).

A été expérimenté par Van Thiel qui lui trouve une action inférieure aux dérivés pyrimidiques.

Enfin, l'antagonisme qui existe entre les Sulfamides et le P.A.B. et l'acide folique se retrouve aussi à propos de l'infection toxoplasmique, ces derniers inhibants l'action des sulfamides. (Summers, 1947).

EN CONCLUSION, la majorité des auteurs n'obtient aucune guérison lorsque les sulfamides sont donnés per os, incorporés dans la nourriture.

Les injections de sulfamides peuvent dans 1/3 des cas environ guérir et stériliser les souris inoculées avec des doses mortelles, si le traitement débute en même temps que l'inoculation et si les souris témoins inoculées meurent en dix jours, l'infection mortelle étant relativement lente. Les traitements retardés n'obtenant que des résultats inférieurs, ce qui est compréhensible la maladie expérimentale étant très courte, quatre à huit jours environ.

De toutes les opinions émises souvent concordantes, quelquefois contradictoires, il semble qu'on puisse retenir parmi tous les sulfamides, le groupe des sulfathiazoles et le groupe des sulfapyrimidines comme étant les plus actifs.

LES SULFONES

La parenté chimique qui existe entre les sulfamides et les sulfones explique l'action de ces dernières dans la toxoplasmose expérimentale. Elles ont été utilisées pour la première fois par Biocca et Nobrega en 1945.

1° *La sulfone-mère* : Parapara'-diaminodiphénylsulfone (Disulone, Promin, Avlosulfone) a été utilisée par Summers, 1949 ; Cross, 1951 ; Gingrich et Darrow, 1951 ; Cross, 1952. Administrée per os dans l'eau de boisson à la dose de 1,8 g/kg., Gingrich et Darrow obtiennent la guérison six fois sur huit lorsque le traitement est immédiat prolongé pendant cinq jours, alors que les témoins meurent en dix jours. Et les réinoculations des survivantes sont toutes négatives. Quant au traitement retardé, commencé au sixième jour ils n'obtiennent la guérison qu'une fois sur huit. Les résultats de Summers avec guérisons et de Cross sont comparables. Ce dernier obtenant, lui aussi, des réinoculations négatives et des stérilisations sept fois sur onze. Administrée par voie sous-cutanée à la dose de

2 g/kg., Cross obtient des survies de quatorze mois après six semaines de traitement discontinu. Six jours de traitement par semaine, une semaine de repos toutes les deux semaines, entrecoupée d'une injection de rappel.

2° *Les autres sulfones :*

Biocca et Nobrega 1945 ont utilisé la 4 nitro-formylaminodiphényl sulfone (117 M) et la diformylaminodiphénylsulfone (Formilone). Cross a expérimenté la disodiumformaldéhydesulfoxylatediaminodiphénylsulfone (Diasone) et la diparaphénylpropylaminophénylsulfone-bistetrasulfonate de sodium (Sulfétrone, Cimédone). Les résultats de ces auteurs sont comparables. Cross (1952) conclut cependant que la sulfone-mère à 0,1 % dans la nourriture est plus active que la Sulfétrone à 3 % et d'action égale à la Diasone à 0,5 %.

EN CONCLUSION, comme pour les sulfamides, les sulfones sont capables de provoquer et des guérisons et des stérilisations de souris inoculées avec des doses mortelles.

Pour Biocca et Nobrega de même que Gingrich et Darrow, les sulfones semblent avoir une action supérieure à celles des sulfamides.

Pour Cross, Sulfone-mère et Diasone auraient une action supérieure à la sulfétrone.

L'AURÉOMYCINE

Il était naturel d'essayer l'action des antibiotiques d'origine fongique sur la toxoplasmose expérimentale. Au fur et à mesure qu'ils étaient découverts ils ont été utilisés des plus répandus aux moins connus. Comme nous l'avons déjà vu un seul possède une action thérapeutique valable, l'auréomycine.

Elle fut expérimentée par Frankel, 1949 ; Summers, 1949 ; Steen, 1950 ; Kass et Steen, 1951 ; Giroud et Gaillard, 1951. Si pour Frenkel elle est inactive, Summers le premier signale son efficacité. Pour lui per os chez la souris administrée dans la nourriture à la dose de 0,1 % et 0,2 % il y a 92 % de survie au neuvième jour, 15 % chez les non traitées, mais tous les animaux sont morts au trente-quatrième jour. Il a ainsi obtenu des résultats comparables à ceux obtenus avec le sulfathiazole

per os. Par voie intramusculaire administrée à la dose de 5 mg/kg. répétée quatre fois dans la journée pendant douze jours à la souris inoculée par voie intrapéritonéale, Steen obtient 100 % de survie après quarante jours si le traitement a débuté le jour de l'inoculation les témoins étant morts en six à huit jours ; mais les réinoculations à partir du cerveau et de la rate donnent une toxoplasmose mortelle, et les survivantes résistent à une nouvelle réinoculation de toxoplasmes. Mais il n'y a plus que 50 % de survie si le traitement est décalé de 24 ou 48 heures, et aucune survie si le traitement est commencé à partir du troisième jour. Par voie intramusculaire à la dose de 25 mg/kg. quotidien en trois fois l'auréomycine administrée au lapin inoculé par voie intrapéritonéale, Kass et Steen obtiennent cinq survies sur six chez les animaux traités contre une sur six pour les animaux non traités. Par voie intramusculaire ou sous-cutanée à la dose de 50 à 100 mg/kg. administrée à des lapins inoculés par voie intradermique, Giroud et Gaillard constatent que le traitement ne fait que retarder l'évolution des nodules sans éviter la mort.

EN CONCLUSION, l'auréomycine semble être capable de retarder ou d'empêcher la mort, mais aucun auteur n'a obtenu des stérilisations avec réinoculations négatives.

L'ENDOQUINE

Il était normal d'utiliser les produits antipaludéens contre le toxoplasme. Or ils se sont tous montrés inutilisables qu'il s'agisse de la quinine ou des produits de synthèse, sauf peut-être l'endoquine.

L'endoquine ou 3-heptyl 7-méthoxy 2-méthyl 4-quinolinol 2-méthoxy, 5, 6, 7, 8 tétrahydro-9 (10) acridone a été expérimentée par Gingrich et Darrow en 1951. Par voie orale à la dose de 0,6 mg. à 3,5 mg/kg. quotidien, l'endoquine administrée à la souris inoculée par voie intrapéritonéale donne des survies variables avec la précocité du traitement, sa durée et la dose de toxoplasme inoculée. Dans les meilleures conditions, Gingrich et Darrow obtiennent une prolongation de vie de douze jours sur les témoins qui meurent le dixième jour. Chez le canari, à la dose de 0,4 mg/kg., les animaux traités meurent avec un retard de huit jours sur les témoins, résultat comparable à celui obtenu avec la Sulfadiazine à la dose de 3 mg/kg.

EN CONCLUSION, le seul auteur qui a utilisé l'endoquine n'a pu constater de guérison.

LA SÉROTHÉRAPIE

A été utilisée par Eichenwald, 1949.

1° *L'obtention du sérum* se fait chez la souris par inoculations bi-hebdomadaires de doses croissantes de toxoplasmes de la souche F suivies d'inoculations hebdomadaires de doses croissantes de toxoplasmes de souche RH plus virulentes, jusqu'à ce que la souris survive à l'inoculation de 100 fois la dose létale minimum de souche RH. Deux semaines après la dernière injection l'animal est saigné et le sérum conservé congelé. Le sérum de souris est préféré à celui du lapin pour éviter les chocs sériques dus aux protéines étrangères.

2° *Utilisation du sérum.* — Au quatorzième jour de la gestation, Eichenwald inocule les souriceaux embryons un à un *in utéro* avec une suspension très diluée de toxoplasme de souche RH. A la naissance les souriceaux sont isolés de leur mère et nourris par une mère saine. Il obtient ainsi une toxoplasmosse congénitale active dans 90 % des cas. Chaque souriceau est alors traité à partir du troisième jour avec 0,02 cc de sérum anti-toxoplasmique par voie intrapéritonéale chaque jour pendant huit jours. Il obtient après un mois 30 % de survie, alors que les témoins non traités n'ont que 13 % de survie. Si les mères ont été vaccinées les résultats ne sont pas meilleurs. Par comparaison la sulfadiazine injectée par voie sous-cutanée à la dose de 0,5 g/kg. en trois injections quotidiennes à partir du troisième jour pendant huit jours donne 45 % de survie au bout d'un mois. L'association aux mêmes doses de sulfadiazine et sérum anti-toxoplasmique est particulièrement heureuse puisqu'il obtient 88 % de survie au bout d'un mois. L'association de l'antisérum et des sulfones (Promizole à la dose de 0,5 g/kg. ou Diazone à la dose de 0,1 g/kg. par jour pendant huit jours) ne donne pas de meilleurs résultats qu'avec l'antisérum seul.

Chez les animaux traités à l'antisérum il persiste des lésions inflammatoires au niveau du cerveau, mais seulement des lésions rares et inactives au niveau des viscères. Tandis que

chez les animaux traités à la sulfadiazine les lésions inflammatoires sont disséminées dans tous les viscères.

EN SOMME, l'auteur conclut que dans la toxoplasmose congénitale expérimentale du souriceau l'antisérum comme la sulfadiazine possèdent isolément une action certaine, leur association est encore plus efficace.

B. RECHERCHES PERSONNELLES SUR LA TOXOPLASMOSE EXPERIMENTALE DE LA SOURIS

Nous avons utilisé un certain nombre de produits dans la toxoplasmose aiguë expérimentale de la souris. Parmi eux un certain nombre n'avait pas encore été utilisé. D'autres au contraire réputés actifs ont été essayé pour en vérifier l'activité. De tous ces corps, aucun produit nouveau ne s'est montré actif, nous avons pu seulement vérifier l'activité de certains déjà connus.

Les produits que nous avons utilisés se répartissent en plusieurs catégories.

1° *Les antibiotiques fungiques* : Terramycine, Bacitracine auxquelles nous adjoignons l'Histoplasmine antigène secrété par *Histoplasma Capsulatum*, et l'Actidione antibiotique secrété par *Streptomyces griseus*.

2° *Les corps à action anti-protozoaire* : Lomidine (Trypanocide), Notézine (Filaricide), Conessine (Amoebicide).

3° *Les corps à action anti-bacillaire* : Isoniazide, Hydrochaulmoogréol.

4° *Les corps à radical soufré types sulfamides et sulfones* : Elcosine, Disulone, Septimax, Chaulfone.

5° *L'antigénothérapie* : Toxoplasmine, séroprévention.

La méthode utilisée a été dans chaque cas identique. Inoculation d'un lot de souris blanches d'un poids d'environ 20 gr. avec 1/10 de cc d'une dilution au 1/20 de l'ascite d'une souris inoculée quatre jours auparavant, donnant chez les animaux témoins une maladie mortelle en cinq à neuf jours. La souche

utilisée fut soit la souche RH de Sabin qui nous a été communiquée par le docteur Lépine de l'Institut Pasteur, soit la souche Perret isolée à Paris par le docteur Desmonts, chef de laboratoire du professeur Lelong. Ces deux souches possèdent une virulence identique. Une demi-heure après l'inoculation débute le traitement. Tous les médicaments ont été injectés par voie sous-cutanée sous la peau du dos en une ou deux injections quotidiennes suivant les cas. Deux souris témoins non inoculées étaient traitées aux mêmes doses à titre de témoins de toxicité.

1° ESSAIS THÉRAPEUTIQUES D'ANTIBIOTIQUES FUNGIQUES.

A. *La Terramycine.*

Nous avons utilisé une solution de Terramycine obtenue à partir du produit en poudre dans du liquide de Ringer. Une capsule de 25 mg. pour 2,5 cc de Ringer tamponné au bicarbonate de soude à 10 % pour obtenir un pH voisin de 7. Nous avons traité nos souris à la dose de 100 à 200 mg/kg. par jour en une ou deux injections sous-cutanées quotidiennes. Nous préparions la solution extemporanément. Le traitement a commencé le jour même de l'inoculation intrapéritonéale d'ascite toxoplasmique. Nous avons inoculé quatre souris témoins dans les mêmes conditions, elles sont toutes mortes le cinquième jour.

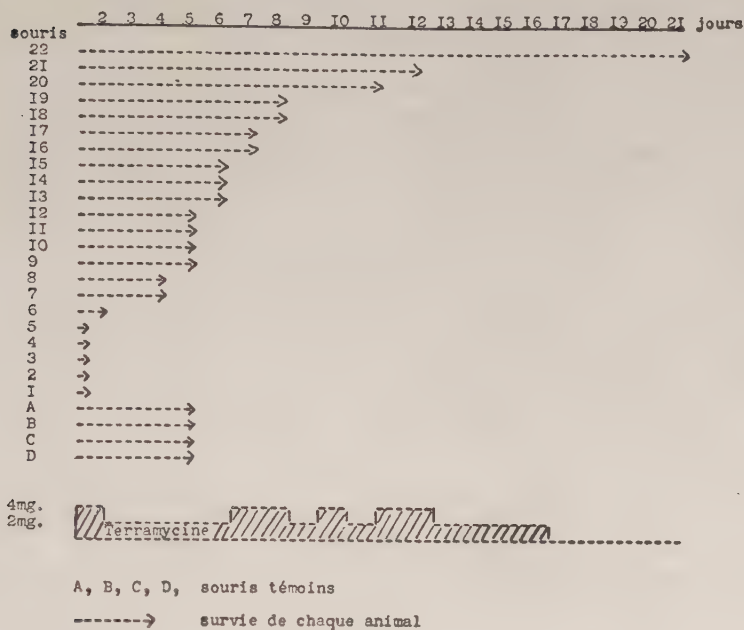
Nous avons inoculé vingt-deux autres souris qui le jour même ont été traitées à la terramycine par voie sous-cutanée. De celles-ci cinq sont mortes de choc péritonéal dans les deux heures qui ont suivi l'inoculation. Sur les dix-sept restantes dix sont mortes avant ou le même jour ou le lendemain de la mort des souris témoins. Les sept autres sont mortes les jours suivants, mais toutes avant le 21^e jour. Le traitement ayant été suspendu le 17^e jour. Les broyats d'organes de souris mortes, inoculés ont transmis la toxoplasmose.

Enfin quatre souris non inoculées ont été traitées aux mêmes doses par la Terramycine qui ne s'est pas montrée toxique, mais qui n'a pu les protéger contre une inoculation intrapéritonéale d'ascite toxoplasmique diluée.

En conclusion, la Terramycine utilisée en solution fraîche tamponnée par voie sous-cutanée à la dose de 100 à 200 mg/kg.

quotidienne n'a pu ni protéger, ni guérir un lot de vingt-quatre souris inoculées par une dose d'ascite toxoplasmique mortelle en cinq jours pour les souris témoins. Elle a pu seulement prolonger la survie de sept animaux de deux à seize jours. (Voir tableau n° 1).

Essai Terramycine.



B. La Bacitracine.

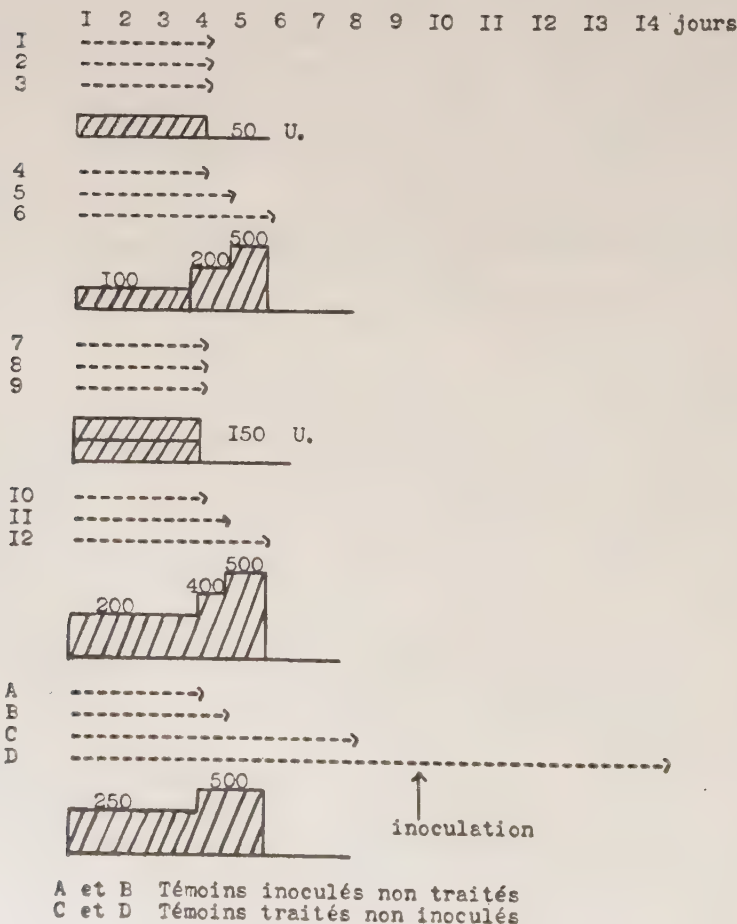
Nous avons utilisé un échantillon de Bacitracine préparée par la Upjohn Company. La solution préparée extemporanément est dosée à 50 unités par 0,1 cc. Les doses ont varié de 2.500 U. à 10.000 U./kg. et par jour en une seule injection sous-cutanée.

Un lot de quinze souris a été inoculé par voie intrapéritonéale selon la technique habituelle. Les deux souris témoins sont mortes les quatrième et cinquième jours. Un lot de trois souris a été traité avec une dose de 50 U. par souris, elles sont toutes mortes le quatrième jour. Un deuxième lot de trois souris a été traité avec une dose de 100 U. par souris, elles sont mortes les quatrième, cinquième, sixième jours. Un troi-

sième lot de trois souris a été traité avec une dose de 150 U. par souris, elles sont mortes le quatrième jour. Un quatrième lot enfin a été traité par 200 U. par souris, elles sont mortes les quatrième, cinquième, sixième jours. Par ailleurs, pour éprouver la toxicité du produit deux souris ont été traitées par 250 U. pendant six jours. L'une est morte trois jours après la dernière injection. L'autre inoculée par une dose mortelle d'ascite toxoplasmique cinq jours après la dernière injection de Bacitracine est morte dans les délais habituels.

En somme, la Bacitracine utilisée en injection sous-cutanée quotidienne à la dose de 2.500 U./kg. à 10.000 U./kg. n'a pu ni guérir, ni prolonger la survie, ni protéger des souris inoculées par une dose mortelle d'ascite toxoplasmique. (Voir tableau n° 2).

Essai Bacitracine.



C. *Histoplasmine*.

Ayant eu l'occasion de préparer pour une enquête épidémiologique de l'histoplasmine, nous nous sommes demandés s'il existait dans le bouillon de culture de ce champignon un antibiotique qui puisse présenter un intérêt thérapeutique vis-à-vis de la toxoplasmose expérimentale aiguë de la souris.

L'Histoplasmine est le produit de la culture d'un champignon inférieur encore mal systématisé, *Histoplasma capsulatum* (DARLING, 1906), sur milieu de Long. Nous avons utilisé la même méthode d'extraction que pour obtenir l'antigène, mais nous avons employé la solution mère concentrée.

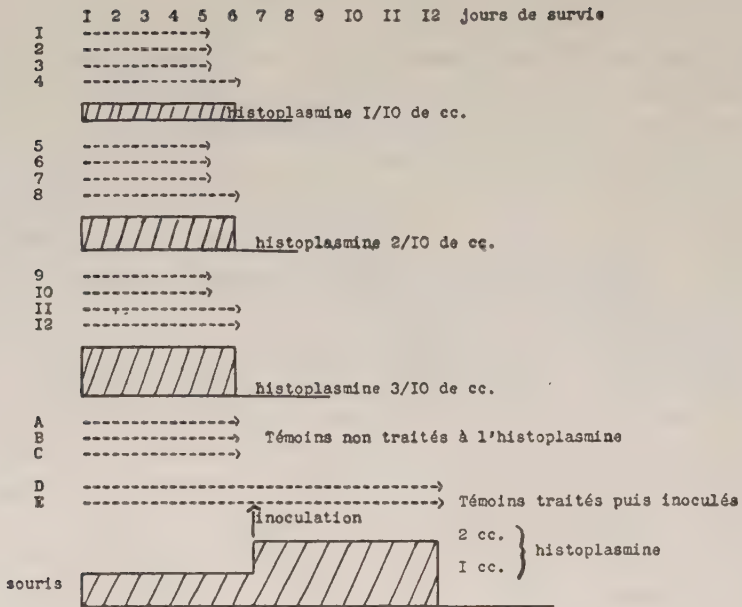
Nous avons inoculé quinze souris avec de l'ascite toxoplasmique diluée selon la technique habituelle, par voie intrapéritonéale. Trois souris ont servi de témoins non traités. Trois groupes de quatre souris ont été traités avec des doses simples, doubles et triples d'Histoplasmine. Les injections sous-cutanées étaient pratiquées une fois par jour. Enfin deux témoins non inoculés furent utilisés pour éprouver la toxicité du produit et reçurent une dose dix fois plus forte en une seule injection quotidienne.

De toutes les souris traitées aucune n'a survécu plus de temps que les animaux non traités. Enfin, les souris témoins utilisées pour éprouver la drogue ont été inoculées avec la dose habituelle d'ascite toxoplasmique. La survie n'a pas été plus longue, bien qu'elles fussent traitées avec vingt fois plus de produit.

Le tableau n° 3 résume nos observations.

En conclusion, la solution mère d'une culture sur milieu de Long de *Histoplasma capsulatum*, injectée à des souris inoculées par *Toxoplasma gondii* n'a pu les guérir, ni les protéger contre cette affection mortelle. Cette même solution, ou Histoplasmine, ne s'est pas montrée toxique pour les animaux témoins, même à la dose de 1 cc sous-cutané quotidien.

Essai Histoplasmine.



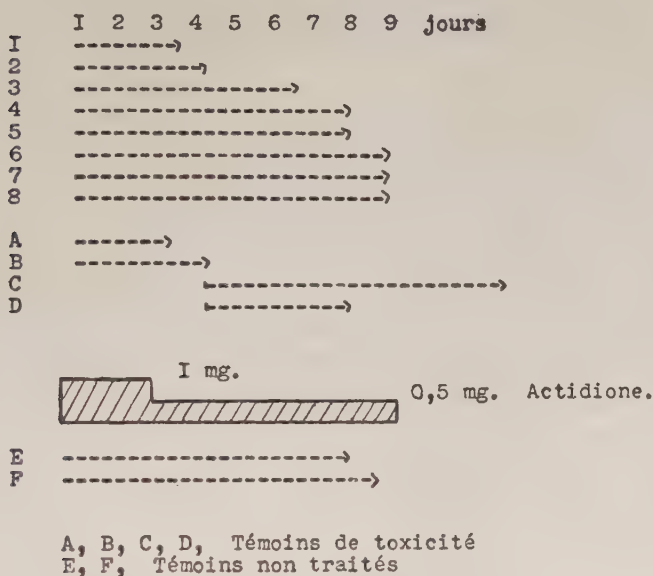
D. Actidione.

C'est un antibiotique sécrété par *Streptomyces griseus* qui a été découvert par Leach, Ford et Whiffen en 1947. L'année suivante, Leach et Ford déterminaient sa formule chimique et lui donnaient le nom de cycloheximide. Son activité est nulle sur les bactéries, mais est presque spécifique des mycoses, torulose et histoplasmoses en particulier. Grâce à l'amabilité de la Upjohn Company, nous avons pu nous procurer un échantillon de ce nouveau produit et l'avons essayé dans la toxoplasmose de la souris. En effet, un certain nombre d'auteurs avaient soutenu la nature mycosique du *Toxoplasma*.

La dose létale 50 est de 160 mg/kg. pour la souris par voie intraveineuse. Nous avons utilisé comme dose thérapeutique une dose de 50 mg/kg., pendant les premières 24 heures, puis une dose de 25 mg/kg. Les injections étaient sous-cutanées et bi-quotidiennes.

L'actidione n'a montré aucune action curative. Les témoins (E, F) sont morts le huitième jour, et sur les huit animaux traités, cinq sont morts avant le huitième jour, les trois autres, le neuvième jour.

Par contre, le produit s'est montré toxique puisque trois témoins (A, B, D) sur quatre sont morts en trois ou quatre jours. Un seul témoin (C) a survécu.



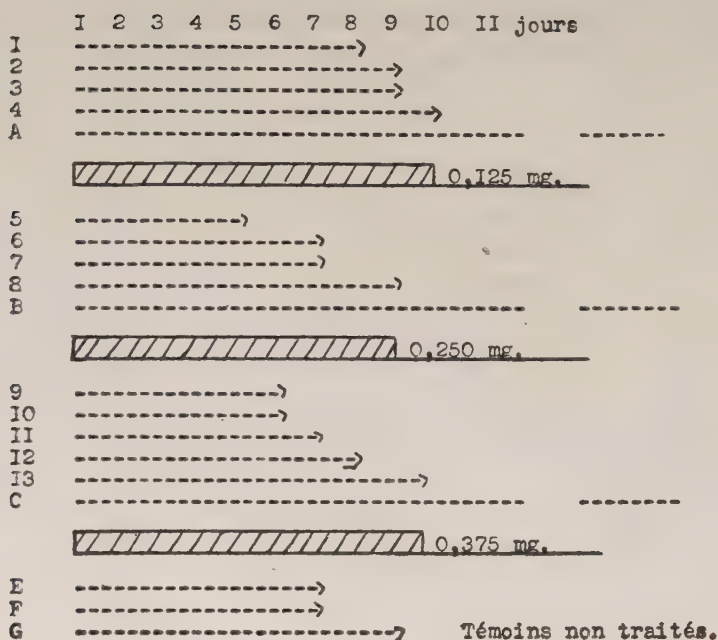
2° ESSAIS DE PRODUITS A ACTION ANTI-PROTOZOAIRE.

A. La Pentamidine.

Spécialisée sous le nom de Lomidine, possède la formule chimique suivante : Di-méthane-sulfonate de 4-4' diamidino-diphénoxypentane. Ce dérivé organique de synthèse est doué de propriétés trypanocides énergiques et agit aussi sur les leishmanioses ; c'est ce qui nous a conduit à en faire l'essai.

Nous avons utilisé au départ une solution à 2,5 %. Les injections sous-cutanées étaient pratiquées une seule fois par jour. Les doses quotidiennes ont varié de 6 mg/kg. à 18 mg/kg. L'essai thérapeutique a porté sur trois lots de quatre souris (1 à 13). Trois souris ont servies de témoins de toxicité (A, B, C) trois autres inoculées avec la même dose de toxoplasmes n'ont pas été traitées (E, F, G). Elles sont mortes les septième et neuvième jours. Deux animaux traités ont atteint le dixième jour, tous les autres sont morts les jours précédents.

Essai d'une Pentamidine.

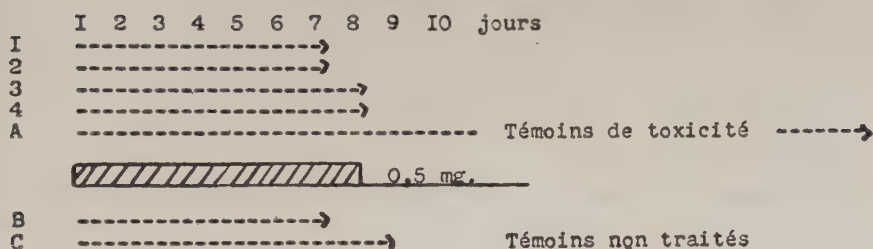


B. La Pipérazine.

Dont nous avons fait l'essai est un citrate acide de diéthyl-carbamyl-1 méthyl-4 pipérazine spécialisé sous le nom de Notézine. Ce dérivé de la pipérazine est doué d'une action anti-filarienne presque spécifique, faisant disparaître les microf-laires sanguines en un temps relativement court. Nous avons montré par ailleurs que ce produit était actif aussi dans le traitement de l'Ascaridiose humaine.

Ce produit se présente sous forme d'une poudre excessi-vement soluble dans l'eau distillée. Nous avons préparé une solution à 1 % que nous avons tyndallisée trois jours de suite à 60° pendant une heure. Nous avons employé une dose quo-tidienne de 10 mg/kg. en une seule injection sous-cutanée. Quatre souris furent utilisées (1, 2, 3), elles moururent en même temps que les témoins (B, C). L'une meurt d'un choc péritonéal immédiatement après l'inoculation infectante. Le témoin de toxicité a bien survécu (A).

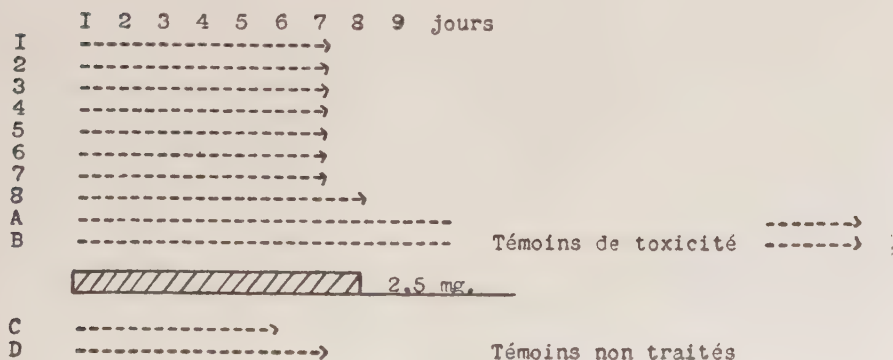
Essai d'une Piperazine.



C. La Conessine.

Nous avons utilisé le bromhydrate d'aminooxyconessine. C'est un sel, d'un des alcaloïdes extrait d'une plante africaine, une Apocynacée, l'Holarrhena floribunda. La conessine possède une action certaine sur Entamoeba dysenteriae tant en clinique humaine dans l'amibiase intestinale qu'*in vitro* sur les cultures d'amibes. Par ailleurs cet alcaloïde possède aussi une action sur le Trichomonas vaginalis et intestinalis. Le sel que nous avons utilisé est une poudre cristalline blanche bien soluble dans l'eau distillée. Nous avons préparée une solution à 1,25 % que nous avons ensuite tyndallisée. La dose léthale 50 pour la souris par voie sous-cutanée est de 200 mg/kg. Nous avons utilisé une dose quotidienne, en une seule injection sous-cutanée, de 125 mg/kg.

Nous avons éprouvé son action sur la toxoplasmose sur huit souris. Elles sont mortes le même jour que les témoins (C, D). Les deux témoins de toxicité ont bien survécu (A, B).



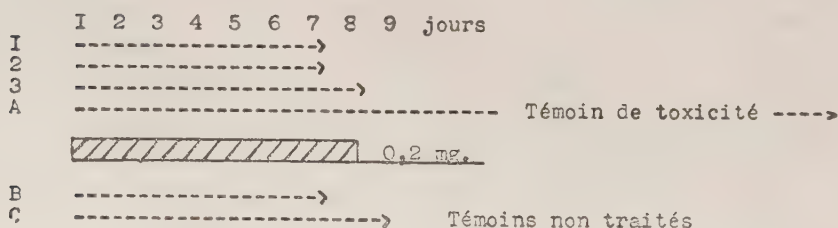
3° ESSAIS DE PRODUITS A ACTION ANTI-BACILLAIRE (B. DE KOCH, B. DE HANSEN).

A. L'Hydrazine de l'acide isonicotinique.

Spécialisé sous le nom d'Isoniazide, il se présente en solution à 2,5 %. La dose léthale 50 % est chez la souris fixée à 150 mg/kg. par voie sous-cutanée. Nous l'avons expérimenté en une seule injection sous-cutanée quotidienne à la dose thérapeutique de 25 mg/kg.

Quatre souris servirent à l'expérience et moururent dans les délais habituels, une (A) servit de témoin de toxicité et survécut bien. Deux (B, C) servirent de témoins, elles moururent les septième et neuvième jours.

Essai de l'Isoniazide.

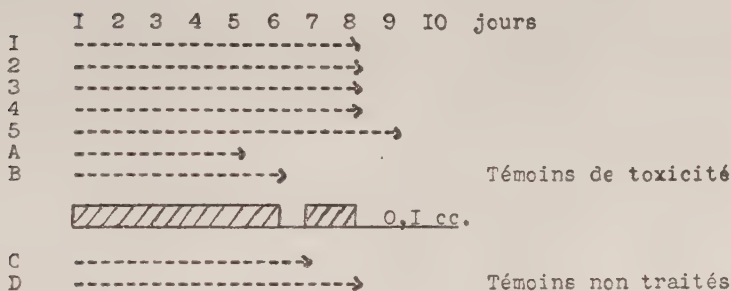


B. Huile de Chaulmoogra.

La toxoplasmose étant comme la lèpre une maladie du système réticulo-endothélial, nous nous sommes demandés si l'huile de Chaulmoogra active sur le bacille de Hansen, ne possédait pas une action sur le Toxoplasme. Nous avons utilisé une huile entière de Chaulmoogra extraite des semences de *Hydnocarpus wightiana*, spécialisée sous le nom d'Hydrochaulmoogrèol. Nous l'avons utilisée en injection sous-cutanée une seule fois par jour à la dose de 0,1 cc par souris.

A cette dose l'action du produit semble avoir été mal supportée par les animaux. En effet, dès le deuxième jour de traitement leur poil devint hérissé et jaunâtre. Par ailleurs, les témoins utilisés pour tester la toxicité du produit (A, B) sont morts les quatrième et sixième jours. Les souris inoculées (1 à 5) qui servirent à l'expérience moururent les huitième et neuvième jours alors que les témoins non traités (C, D) moururent les sixième et septième jours. N'ayant ni le matériel, ni le solvant nécessaire pour injecter des doses plus adaptées à la souris nous n'avons pu reprendre cette expérience.

Essai de l'huile de Chaulmoogra.



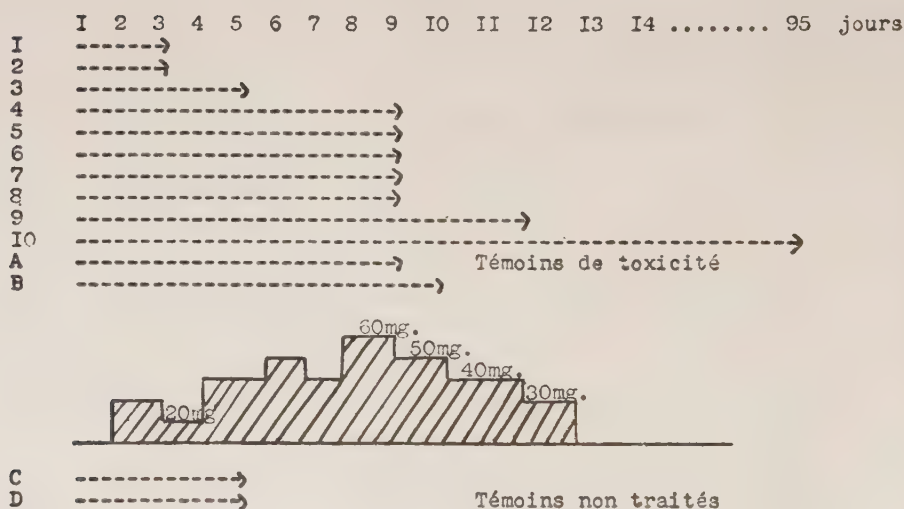
4° ESSAIS DE PRODUITS A RADICAL SOUFRE TYPES SULFAMIDES ET SULFONES.

A. Sulfadiméthyl-pyrimidine.

Bien que de nombreux auteurs aient signalé l'action heureuse des sulfamides, nous n'avons eu l'occasion d'expérimenter qu'un seul de ceux-ci. C'est une 6-sulfanilamido-2,4-diméthyl-pyrimidine, spécialisée sous le nom d'Elcosine. Nous avons utilisé son sel de sodium en solution injectable à 20 %. La dose léthale 50 % pour la souris en injection sous-cutanée est voisine de 5 g/kg. Nous l'avons utilisé à la dose thérapeutique moyenne de 2 g/kg. par voie sous-cutanée en une ou deux injections quotidiennes. Nous avons pratiqué avec ce produit deux essais.

Premier essai. — Il porte sur dix souris inoculées avec une dose mortelle de toxoplasmes par voie intrapéritonéale selon la technique habituelle. Le traitement a commencé vingt-quatre heures après l'inoculation infectante. Les doses ont été administrées par voie sous-cutanée en deux injections quotidiennes. Elles ont variées de 1,5 g/kg. à 3 g/kg. par jour. Les souris témoins (C, D) non traitées moururent le cinquième jour. Les souris traitées (4, 5, 6, 7, 8) survécurent jusqu'au neuvième jour comme le témoin de toxicité (1). Le huitième jour la dose injectée fut de 3 g/kg. et nous pensons que cette dose leur fut fatale. Par ailleurs, la souris (9) survécut jusqu'au douzième jour et la souris (10) pendant quatre-vingt-quinze jours. Le tableau n° 10 résume nos résultats :

Premier essai d'une sulfadiméthylpyrimidine.



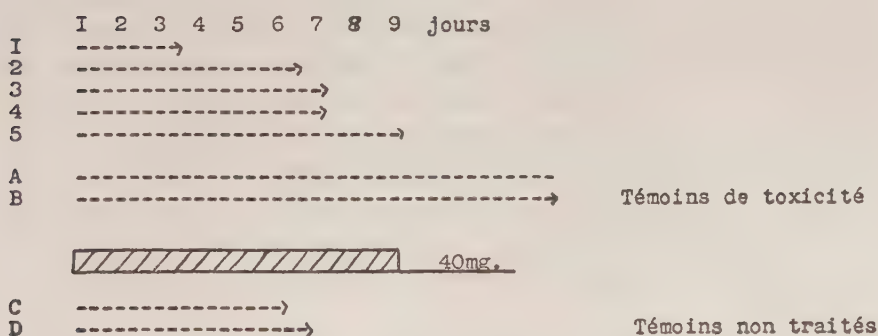
Deuxième essai. — La précédente expérience nous incitait à penser :

- 1° Que ce sulfamide était actif ;
- 2° Qu'il semblait être toxique à des doses voisines de 3 g/kg.

Avant de commencer un deuxième essai nous avons injecté par voie sous-cutanée en une seule injection une dose de 60 mg. à sept souris d'une vingtaine de grammes. Elles sont toutes mortes le lendemain. Convaincu alors que cette dose (3 g/kg.) était toxique nous avons repris un nouvel essai sur cinq souris. Elles furent traitées par voie sous-cutanée en deux injections quotidiennes à la dose de 2 g/kg. Dès le moment de l'inoculation infectante, une seule (5) survécut 24 heures de plus que le témoin non traité (D).

En somme ce sulfamide expérimenté dans ces conditions ne donne pas les résultats attendus. Pourtant les doses étaient certainement suffisantes et bien réparties, et la maladie expérimentale pas trop foudroyante (6 à 7 jours) pour laisser agir le produit. Enfin nos deux essais semblent contradictoires. Dans l'un une survie sur dix de quatre-vingt-quinze jours, dans l'autre aucune. La différence tient peut-être dans le fait que dans le premier essai nous avons utilisé la souche R.H. de Sabin et dans le deuxième la souche P.P. de Desmonts.

Deuxième essai d'une sulfadiméthylpyrimidine.

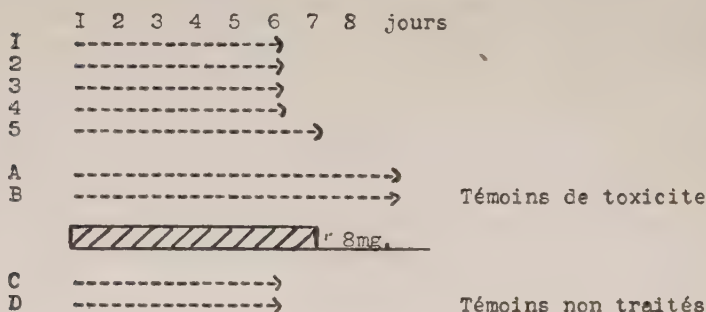


B. Sulfonoxyméthylamide.

Sous le nom spécialisé de Septimax nous avons expérimenté une sulfone qui répond à la formule suivante : paraamino-benzènesulfonoxyméthylamide-N4 - glucosidosulfonate-sodique. Nous avons utilisé une solution de ce produit à 4 %, en injection sous-cutanée unquotidienne, à la dose de 400 mg/kg.

Nous avons traité cinq souris qui sont mortes dans les délais habituels, comme les témoins non traités (C, D). Les témoins de toxicité (A, B) ont survécu.

Essai de la sulfonoxyméthylamide.

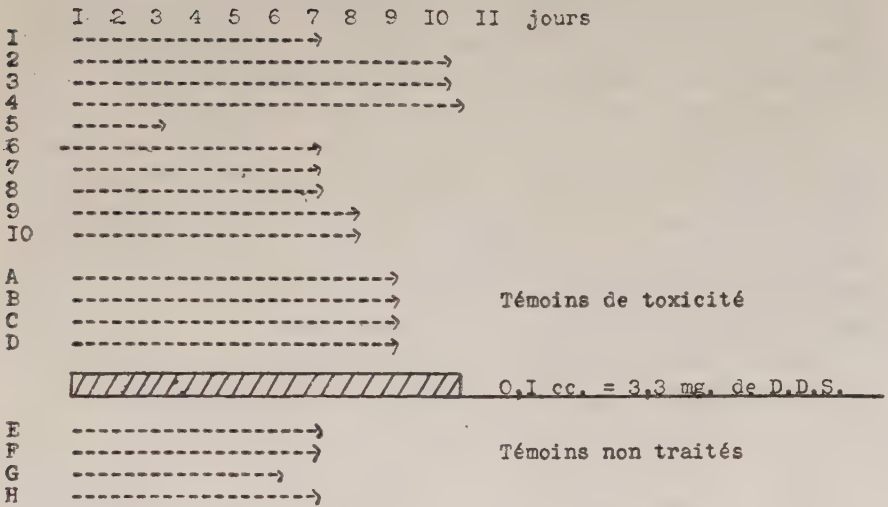


C. Chaulfone.

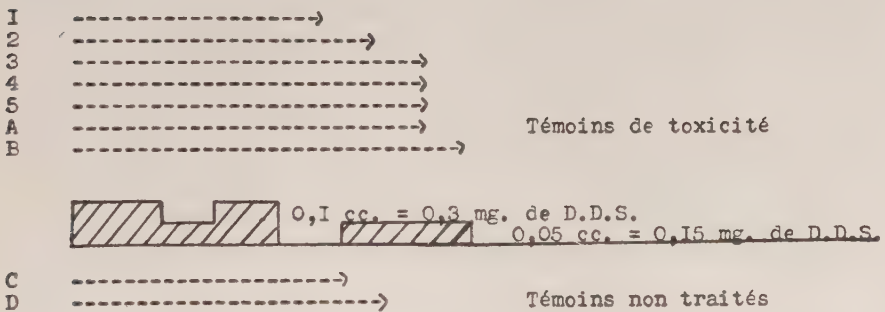
Sous ce nom spécialisé nous avons expérimenté une sulfone-mère en solution dans une huile de Chaulmoogra. Nous avons utilisée dans un premier essai la bis-dihydrochaulmoogroyldiamidodiphénylsulfone en solution à 5 % dans l'hydrochaulmoogrèol, ce qui équivaut à une concentration approximative de 3,3 % en sulfone-mère. Chaque souris recevait ainsi une dose voisine de 165 mg/kg. de D.D.S. Dans un deuxième essai la bis-dihydrochaulmoogroyldiamido-diphénylsulfone était en solution à 0,5 % dans l'hydrochaulmoogrèol et la dose injectée à la souris n'était plus que de 15 mg/kg. de D.D.S. Les injections étaient pratiquées par voie sous-cutanée, une seule fois par jour.

Ces deux essais furent des échecs, qui sont à rapportés surtout à la toxicité du produit. En effet, le Chaulmoogrèol est toxique par lui-même, comme nous l'avions vu, et la sulfone-mère au doses utilisées l'est aussi. Mais nous n'avons pu reprendre avec des doses moindres ces expériences par manque de solvant huileux atoxique. Comme dans l'essai avec l'hydrochaulmoogrèol pur les animaux traités ont pris dès le deuxième jour un poil hérissé et sale et tous les témoins de toxicité sont morts (A, B, C, D + A, B).

Premier essai du Chaulfone.



DEUXIEME ESSAI

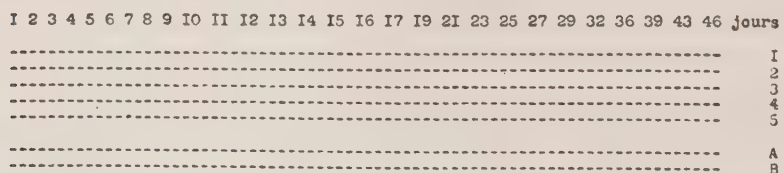


D. La Sulfone-mère.

Nous avons utilisé le produit spécialisé sous le nom de Disulone, qui répond à la formule chimique suivante : diamino-4-4'-diphénylsulfone ou D.D.S. Nous avons utilisé la suspension à 5 %. Cross (1951) utilise une solution à 10 % et inocule 40 mg. de produit par voie sous-cutanée et par jour à ses souris, ce qui fait une dose d'environ 2 g/kg. Nous nous sommes contentés dans un premier essai d'une injection quotidienne de 250 mg/kg. soit environ 5 mg. par souris et par jour. Mais cette dose nous a paru excessivement toxique puisque nos deux témoins mouraient le troisième jour. Aussi dans une

deuxième expérience nous ramenions la dose à 5 mg/kg., c'est-à-dire à 0,10 mg. par souris et par jour en deux injections quotidiennes. Nous n'avons eu alors que des succès, puisque non seulement les témoins survécurent mais aussi les souris inoculées avec une dose mortelle de Toxoplasmes qui a tué les témoins non traités en six et sept jours. Jusqu'au neuvième jour, les injections étaient biquotidiennes, puis du neuvième au seizième jour elles n'avaient lieu qu'une fois par jour avec une dose de 0,05 mg. par souris. Enfin du seizième au quarante-sixième jour, les injections aux mêmes doses n'avaient plus lieu qu'une fois tous les deux ou trois jours.

Nous avons ainsi obtenu à l'heure actuelle pour la première fois depuis que nous avons entrepris des recherches sur le traitement de la toxoplasmose aiguë expérimentale un résultat valable, nos souris paraissant supporter à merveille une dose bi-hebdomadaire de 0,05 mg. de sulfone-mère. Notre expérimentation continue et au centième jour de survie nous sacrifierons une des survivantes et vérifierons par des inoculations en séries et par des examens anatomopathologiques et sérologiques si elle est ou non encore porteuse de parasites.



- 1, 2, 3, 4, 5, souris traitées et survivantes.
A, B, témoins de toxicité.
C, D, témoins non traités.

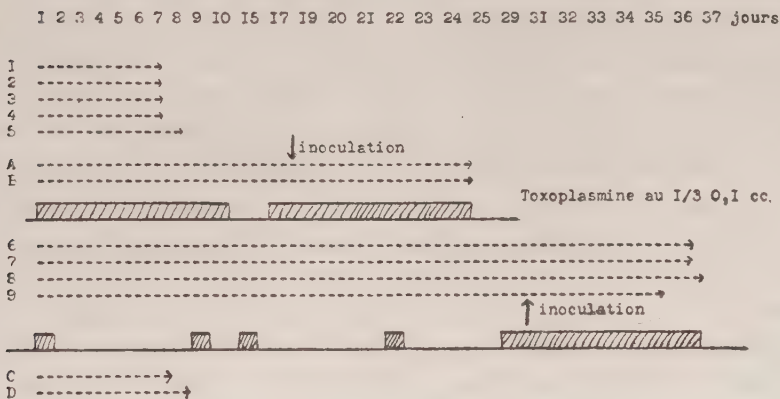
5° ESSAIS D'ANTIGÉNOTHÉRAPIE ET DE SÉROPRÉVENTION.

A. Antigénoprévention et antigénothérapie.

Frenkel ayant utilisé à titre thérapeutique chez l'homme les injections de toxoplasmine, nous avons réalisé la même expérience chez la souris.

Nous avons utilisé une toxoplasmine diluée au 1/3 préparée à partir de l'ascite de cobaye selon la technique de Westphal et avons injecté chaque jour par voie sous-cutanée 1/10 de cc de cette solution, les cinq animaux ainsi traités sont morts les huitième et neuvième jours après l'inoculation, comme les témoins non traités. Des souris avaient été préparées pendant quinze jours par des injections quotidiennes de toxoplasmine à la même dose, d'autres par des injections uni-hebdomadaires pendant cinq semaines, elles n'ont pas été protégées contre l'inoculation d'une dose mortelle d'ascite toxoplasmique. En somme, chez des souris indemnes de toxoplasmose chronique les injections de toxoplasmine ne peuvent ni guérir, ni prévenir une toxoplasmose d'inoculation.

Antigénoprévention et antigénothérapie.



1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, souris traitées préventivement ou non.

A, B, témoins de toxicité inoculés dans un deuxième temps.

C, D, témoins non traités.

B. Séroprévention.

Nous avons voulu nous rendre compte aussi, si l'injection de sérum immun pouvait protéger la souris contre une inoculation d'une dose mortelle de toxoplasmes. Cinq souris ont reçu par voie sous-cutanée 0,5 cc de sérum de cobaye ayant survécu à plusieurs réinoculations d'ascite toxoplasmique et pour lequel la déviation du complément donnait un titre de + 1/60. Le lendemain, les souris ont été inoculées avec 0,1 cc

d'ascite toxoplasmique très diluée par voie intrapéritonéale, elles sont toutes mortes sept jours après, sans que le délai habituel ait été allongé. En somme dans les conditions de notre expérience la sérothérapie préventive a été un échec. La difficulté est de se procurer une quantité suffisante de sérum immun de souris pour pouvoir pratiquer des injections quotidiennes pendant un temps suffisamment prolongé sans craindre de chocs sériques. Nous pensons reprendre ces expériences de séroprévention et de sérothérapie, car en l'absence de médicament spécifique, ce peut être une médication d'appoint intéressante.

*
**

LES CONCLUSIONS de ce chapitre sur le traitement de la toxoplasmose expérimentale nous semblent être les suivantes :

1° Pour expérimenter sans trop de cause d'erreurs un médicament il faut utiliser un lot de dix souris par essai avec deux témoins de toxicité et deux autres non traités, ce que nous n'avons pu toujours réaliser faute d'animaux, il faut aussi inoculer une dose d'ascite toxoplasmique minime afin que la mort ne survienne pas avant le dixième jour chez les témoins ceci pour laisser au médicament le temps d'agir, enfin il faut répartir le produit médicamenteux en deux doses au cours de la journée et les injecter par voie sous-cutanée ou intramusculaire toutes autres voies chez la souris et spécialement la voie orale étant pleine d'aléas. Nous n'avons pu réaliser toutes ces conditions dans notre expérimentation, mais elles nous paraissent indispensables, et à l'avenir nous tâcherons de nous y soumettre reconnaissant d'avance et les difficultés et la servitude de telles recherches.

2° Les sulfones semblent être à l'heure actuelle l'agent thérapeutique le plus efficace et tout nouveau médicament devrait être testé par rapport à eux. Mais de nouvelles recherches doivent être entreprises afin de déterminer l'action précise de la terramycine et des sulfamides. De même de nouvelles recherches doivent préciser le rôle exact de la sérothérapie et permettre la préparation pratique d'un sérum hyperimmun suffisamment purifié pour éviter tout choc sérique.

DEUXIEME PARTIE

ÉTUDE CLINIQUE
DE LA TOXOPLASMOSE HUMAINE ACQUISE

INTRODUCTION

La distinction entre toxoplasmose congénitale et toxoplasmose acquise nous semble devoir être précisée et étudiée. Jusqu'à ces deux dernières années elles n'étaient que très rarement envisagées et des auteurs comme Sabin et Frenkel n'attachent pas grande importance à leur description.

Or, il est un fait. Les enquêtes épidémiologiques entreprises un peu partout dans le monde, soit avec le test cutané à la toxoplasmine, soit avec l'un des tests sérologiques, soit avec plusieurs de ces tests, concordent toutes au moins sur un point : au fur et à mesure que les groupes d'âge s'élèvent, le pourcentage des porteurs d'anticorps augmente. Voisin de zéro au-dessous de cinq ans, il atteint vingt à trente pour cent au-dessus de cinquante ans.

Il faut donc admettre que l'individu se contamine à un âge plus ou moins avancé. Cette contamination, cette primo-infection toxoplasmique pouvant passer inaperçue ou bien se traduire par une maladie apparente, plus ou moins grave, si la dose infectante est suffisante, ou si la souche est très virulente. C'est l'étude de ces formes acquises qui va retenir notre attention dans la deuxième partie de notre travail.

HISTORIQUE.

A) *Toxoplasmose congénitale.*

L'histoire connue de la toxoplasmose humaine est très récente. Elle date d'une quinzaine d'années à peine. C'est en juin 1938, que Abner Wolf, David Cowen et Mrs Beryl Paige ont réussi pour la première fois la transmission à l'animal de laboratoire d'une souche humaine de toxoplasme, à partir du cerveau d'un enfant mort d'encéphalite à trente et un jours. Ils recherchèrent alors dans la littérature les observations susceptibles de rentrer dans le cadre de cette nouvelle étiologie,

et ils trouvèrent le cas de Janku, celui de Torrès, ainsi que l'hypothèse de Levaditi basée sur ses travaux de laboratoire et selon laquelle il supposait que les lésions du fond d'œil d'enfant hydrocéphale pouvait être d'origine toxoplasmique. Ils trouvèrent aussi des toxoplasmes sur les coupes de cerveau des cas de Richter, de De Lange. Mais dans tous ces cas il s'agissait de toxoplasmose congénitale dont la scène clinique et l'aspect évolutif n'a cessé d'être précisé tout au long de ces dernières années. Entre 1948 et 1952, il est possible de retrouver 198 observations de toxoplasmose congénitale certaines.

La toxoplasmose congénitale se caractérise par la tétrade classique : hydrocéphalie, chorioretinite maculaire pigmentée, pseudo-colobomateuse, calcifications intra-cérébrales, troubles psycho-moteurs, auxquels il faut ajouter un titre élevé d'anticorps dans le sérum du nouveau-né et de sa mère, enfin la présence de toxoplasmes dans les tissus à l'autopsie.

Si la contamination de la mère a eu lieu au début de la grossesse l'enfant naît mort-né ou présente dès sa naissance le syndrome plus ou moins complet. Si la contamination a lieu en fin de grossesse l'enfant peut naître sain et dans les jours ou les semaines suivantes voir apparaître des convulsions, une éruption, un ictère avec gros foie et grosse rate.

Le pronostic des gestations ultérieures est bon. En effet, Sabin écrit que 45 mères ayant mis au monde un enfant atteint de toxoplasmose certaine, ont eu 67 grossesses ultérieures avec 67 enfants sains.

B) *Toxoplasmose acquise.*

Les premières observations de toxoplasmose acquise indubitables furent publiées par Sabin en 1941 à propos de deux enfants atteints d'encéphalomyélite. La même année, Pinkerton et Henderson publient deux autres cas d'adultes atteints d'une fièvre exanthématique. Il faut alors attendre ces toutes dernières années pour que Ström (1951) d'une part et Kass avec ses collaborateurs (1952) d'autre part publient trois autres cas indubitables. Ces observations que nous reproduisons presque *in extenso*, sont basées sur une étude sérologique, anatomo-pathologique et parasitologique très complète.

D'autres observations qui nous paraissent elles aussi indubitables possèdent une étude sérologique des anticorps étalée

souvent sur plus d'une année. Ce sont les observations des auteurs nordiques : Gard, Magnusson, Wising, Landau, Siim qui depuis 1951 ont apporté à la connaissance de la toxoplasmose acquise des notions capitales.

Enfin nous rapportons rapidement un certain nombre de faits moins certains où la toxoplasmose est plus souvent soupçonnée qu'affirmée en s'appuyant, soit sur la découverte du toxoplasme dans les tissus *in vivo* ou *post mortem*, soit sur un taux d'anticorps douteux.

Ainsi nous avons groupé d'abord toutes les observations recueillies dans la littérature en les classant suivant leur parenté symptomatique, il y en a 70. Nous les avons fait suivre de 7 observations personnelles confirmées par nos propres recherches sérologiques et parasitologiques.

L'étude d'ensemble des 70 observations de la littérature, et des 7 qui nous sont propres, nous permettra ensuite, dans un second chapitre d'exposer successivement : les aspects cliniques, le diagnostic, et le traitement de la toxoplasmose acquise.

CHAPITRE PREMIER

A. OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

I. — FORMES EXANTHEMATIQUES

Nous avons trouvé 11 observations de toxoplasmose acquise de forme exanthématique. (1-11).

CAS N° 1.

OBSERVATION DE PINKERTON ET HENDERSON (1941).

Piqûre de tiques, température à 41° 11 jours après, exanthème maculo-papulaire généralisé, biopsie cutanée, myocardite, pneumonie terminale, mononucléose sanguine, décès le 16° jour, autopsie, toxoplasmes dans la rate, les poumons, le myocarde, inoculation mortelle au cobaye.

Il s'agit d'une femme blanche âgée de 50 ans, entrée à l'hôpital Sainte-Marie à Saint-Louis le 11 juin 1940, se plaignant de fièvre, d'éruption cutanée et de diarrhée. La fièvre et l'éruption cutanée avaient été notées simultanément 24 heures avant l'entrée. La malade se plaignait de lassitude et de malaise qui avaient précédé de plusieurs jours le début de ces symptômes.

La malade avait rendu visite à un camp de boys-scouts pendant plusieurs week-end avant le début de la maladie et avait découvert vers le 1^{er} juin une tique engorgée sur la peau de son ventre. Plusieurs mois auparavant un diagnostic de cirrhose portale avait été porté. Pendant l'année précédente on avait noté une dyspnée et des crises douloureuses thoraciques gauches. Une toux sèche existait depuis quelques semaines.

Examen : Il existait une matité et des râles à la base des deux poumons. La silhouette cardiaque était élargie ; la tension artérielle à 12/6,5, le pouls à 118, la température à 41°, le rythme respiratoire à 36 par minute.

Il existait une éruption maculo-papulaire qui atteignait tout le corps, sauf la tête, la paume des mains et la plante des pieds. La couleur variait du rouge brillant au rose pâle, et quelques-unes de ces papules devenaient blanches à la pression. Sur l'abdomen et à la partie inférieure de la poitrine les éléments devenaient

confluents. Il n'y avait ni vésicules ni pustules ; à part leur distribution, ces lésions cutanées ressemblaient à celle de la Fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses.

A l'entrée : G.B. : 5.300. Formule : forme jeune 1 %, P.N. : 39 %, M. : 17, L. : 31, stab.-form. : 12 %. G.R. et H.G. normale. Tous les dosages chimiques du sang sont normaux sauf le cholestérol à 2,60. Les hémocultures répétées sont négatives. Pas d'hématozoaires dans les frottis de sang. Dans les urines présence d'albumine ++, sucre +++ ; dans l'examen microscopique du culot urinaire il y avait beaucoup de cellules, de cylindres hyalins, de nombreux G.R. et G.B. Les selles étaient brunes et semi-solides. Les cultures pour les groupes typhoïde et dysentérique ont été négatives. Le staphylocoque doré et le pneumocoque type 9 ont été isolés des crachats. Les agglutinations avec le proteus X2 ont été négatives, mais positives avec le X19 à la dilution 1/160.

L'E.C.G. montre une tachycardie sinusale et une arythmie respiratoire, une déviation de l'axe gauche, une myocardite et des paroxysmes de rythme nodale transitoire.

Le 17 juin, une biopsie cutanée sur la poitrine est pratiquée pour rechercher une F.P.M.R., l'image histologique de la peau n'était pas contre ce diagnostic, mais on ne trouvait aucune rickettsie dans les lésions vasculaires.

Un examen radiologique du thorax montre un empâtement modéré des hiles et des ombres denses, irrégulières dans la moitié inférieure des deux poumons. La silhouette cardiaque était agrandie.

La température rectale qui était à l'entrée à 41°, se maintint à 40° avec une légère rémission matinale. Le pouls variait entre 110 et 120, pendant les quatre premiers jours de l'hospitalisation la malade se cyanosa, de l'oxygène fut donné, mais la malade mourut dans le coma le 16 juin en dépit de tout traitement. Il y eut une oligurie terminale.

Autopsie : L'éruption décrite pendant la vie était présente sur la peau, particulièrement à la face, les épaules et la face antérieure des bras. Le foie et la rate montraient les lésions caractéristiques d'une cyrrhose portale modérée sans relation avec la maladie aiguë actuelle. Les poumons étaient très congestifs et un liquide hémorragique exsudait de la tranche de section ; uniformément répartis à travers tous les lobes des deux poumons il y avait des granules comme des grains de plomb de 1 à 3 ou 4 mm. de diamètre, granules fermes et indurés. Les ganglions lymphatiques mésentériques étaient légèrement hypertrophiés, par ailleurs il n'y avait pas d'autres modifications importantes. Le cerveau ne fut pas examiné.

Etude microscopique : Au niveau des poumons il y avait une pneumonie interstitielle enserrant les cellules de la paroi alvéolaire et des foyers d'organisation avec du tissu conjonctif correspondant aux nodules en grains de plomb, décrit macroscopiquement.

piquement. Dans quelques foyers il y avait aussi un exsudat fibrino-purulent dans les bronchioles et les alvéoles, mais la prolifération du tissu conjonctif existait plus dans la paroi alvéolaire que dans les alvéoles. Le cœur montrait des amas fusiformes de cellules mononucléaires entre des fibres musculaires apparemment saines. Le foie et la rate en plus de lésions caractéristique de la cirrhose portale, montraient de petits foyers de nécroses disséminés identiques à ceux décrits dans les cas de toxoplasmose antérieurement rapportés.

La découverte microscopique la plus importante était la présence dans les tissus d'un protozoaire intra-cellulaire ressemblant au toxoplasme.

Les cellules parasitées étaient surtout nombreuses dans la rate (particulièrement dans les lésions focales mentionnées) et occasionnellement étaient trouvées dans le poumon, dans cet organe les cellules contenant ce parasite étaient principalement les cellules de la paroi alvéolaire et les macrophages alvéolaires, alors que dans la rate les cellules envahies étaient celles du tissu réticulo-endothélial. Une seule fibre myocardique parasitée, contenant un groupe de 18 organismes, fut trouvée après une longue recherche. Les coupes de la peau montraient des amas de cellules inflammatoires autour des vaisseaux sanguins, autant dans le chorion que dans le tissu graisseux sous-cutané, mais on ne trouva pas de toxoplasme sur ces coupes.

Inoculation à l'animal : Le 17 juin, deux cobayes mâles ont été inoculés par voie intra-péritonéale avec du sang du malade.

La température de ces animaux resta normale jusqu'au 9^e jour de l'inoculation. Le jour suivant, la température monta à 40° 6, et l'animal fut tué. Environ 5 cm² d'un exsudat muqueux clair était présent dans la cavité péritonéale, comme ceci ne cadrerait pas avec une fièvre pourprée des montagnes Rocheuses, et comme la toxoplasmose ne fut pas envisagée à ce moment, le diagnostic d'infection secondaire fut porté et il n'y eut pas d'investigations ultérieures. L'autre cobaye mourut quelques jours plus tard. Il est probable qu'il mourut de toxoplasmose, mais ce n'est qu'une présomption.

CAS N° 2.

OBSERVATION DE PINKERTON ET HENDERSON (1941).

Piqûre de tiques, température à 40° deux semaines plus tard, exanthème maculo-papulaire généralisé, pneumonie terminale, décès. Autopsie : toxoplasmes dans les poumons, le myocarde, le foie, la rate, le cerveau. Inoculation au cobaye et à la souris positive.

Femme blanche de 43 ans entrée à l'hôpital Sainte-Marie de

Saint-Louis, le 16 septembre 1940, se plaignant de fièvre, d'éruption cutanée et de lassitude croissante. Le 1^{er} septembre, la malade ressentit une grande asthénie qui continua pendant dix jours. Le 10 septembre, six jours avant l'entrée à l'hôpital, elle ressentit un frisson suivi d'une brutale ascension thermique et de forts maux de tête. La température resta élevée et à l'entrée elle était à 38° 5. Le 13 septembre, trois jours avant l'entrée, un traitement aux sufamilamides de 2 gr. 60 par jour fut commencé. Le jour de l'entrée la malade devint cyanosée et présenta des nausées et un trouble de la vue, le traitement sulfamidé fut arrêté.

La dernière semaine d'août 1940 la malade passa quelques jours à la campagne ; pendant ce séjour elle ôta fréquemment les tiques des chiens ; son mari signale qu'elle enleva deux tiques de sa jambe, pendant cette semaine, mais il ne se rappelle pas exactement la date.

Examens : Langue saburrale et gorge non enflammée. Rythme respiratoire à 24 par minute. Base pulmonaire normale. Toux sèche, douleur dans l'hypocondre gauche ; examen vaginal, rectal, neurologique négatifs.

La peau était chaude et humide, transpiration abondante ; un érythème maculo-papulaire couvrait tout le corps, mais épargnait, paumes des mains, plantes des pieds et la face. Les lésions étaient roses pâles et ne s'effaçaient pas à la pression, elles avaient 2 à 6 mm. de diamètre et à certains endroits étaient confluentes. On pensa que cette éruption était due aux sulfamides.

Examens de laboratoire : Numération globulaire et formule sanguine normales sauf une leucocytose à 10.000. Glycémie, chlorurémie normales ; pas de parasites du paludisme, test de Kline négatif. Urines normales, hémocultures jusqu'au jour de la mort négatives. Examen des selles négatif. Cultures négatives pour le groupe typhoïdo-dysentérique.

Tests d'agglutination pour typhoïde, paratyphoïde, dysenterie, tularémie négatifs, agglutination positive avec le bacille abortus à la dilution 1 pour 1280, mais une nouvelle agglutination, faite avec un nouvel antigène, le test fut seulement positif à 1 : 80.

Le 24 septembre, quatre jours avant la mort, le test d'agglutination pour le proteus X2 et X19 était négatif pour toutes les dilutions supérieures à 1/20.

Séjour à l'hôpital : Pendant les cinq premiers jours d'hospitalisation, l'état resta le même, sauf l'éruption qui pâlit un peu. Le 21 septembre, subitement la malade devint cyanosée et très dyspnéique, le rythme respiratoire monta à 56 par minute, les râles furent entendus dans les deux bases pulmonaires, une radiographie pulmonaire faite au lit de la malade montra une accentuation des ombres hilaires et des images suggérant une congestion pulmonaire des deux bases. La silhouette cardiaque était

normale. L'abdomen était ballonné. On donna de l'oxygène à la malade, qui l'améliora immédiatement.

Le 24 septembre, huit jours après l'entrée, la malade délira. En raison de la dyspnée, l'oxygène fut continué. A ce moment, tous les réflexes tendineux et cutanés abdominaux étaient absents, le réflexe d'Oppenheim était positif, il n'y avait pas de rigidité de la nuque et une Fièvre pourprée des montagnes Rocheuses fut considérée comme un diagnostic possible.

La température fut élevée, atteignant 40-41° pendant tout le cours de la maladie. Il y avait des rémissions transitoires à intervalles irréguliers. Un traitement symptomatique comprit de petites transfusions de sang et de l'oxygène, par voie nasale. La malade mourut le 28 septembre, douze jours après l'entrée.

Autopsie : Des pétéchies hémorragiques furent notées sur la plèvre pariétale. Les lobes des deux poumons étaient œdémateux et hépatisés, le poumon droit pesait 650 gr. et le gauche 680 gr. La surface de section des poumons était grisâtre et il en sortait une sérosité semi-fluide, grisâtre et mousseuse. La rate était de taille normale. Les ganglions mésentériques, légèrement hypertrophiés. Le cerveau très congestif. Il n'y avait pas d'autres modifications importantes à noter. Le diagnostic macroscopique provisoire était celui de pneumonie atypique virale possible.

Examen microscopique : Les poumons montraient une pneumonie interstitielle remarquable, pratiquement tous les alvéoles apparaissaient limités par un épithélium cubique ; ils contenaient un exsudat gélatineux présentant très peu de cellules inflammatoires, la paroi alvéolaire était souvent limitée par une membrane hyaline et épaisse, identique à celle que l'on voit dans la pneumonie de l'influenza. Le cœur montrait de rares fibres musculaires nécrotiques avec une réaction cellulaire minime. Le foie et la rate montraient quelques foyers de nécrose.

Les toxoplasmes n'étaient pas nombreux dans chacun de ces tissus. Occasionnellement des cellules des parois alvéolaires, des macrophages libres à l'intérieur des alvéoles et des bronchioles étaient distendus par ces parasites et un petit nombre de fibres myocardiques, par ailleurs normales, contenaient de grandes colonies de ces organismes. Ces fibres musculaires parasitées étaient en très petit nombre, des toxoplasmes furent aussi trouvés dans le foie et dans la rate. Le cerveau montrait quelques foyers centrés autour d'un petit capillaire et consistant en l'accumulation de cellules rondes, grandes et petites, et de rares polynucléaires neutrophiles. Après une longue recherche un petit nombre d'amas toxoplasmiques fut trouvé dans ces lésions. Les méninges étaient œdémateuses et les espaces sous-arachnoïdiens contenaient de 20 à 30 cellules inflammatoires par champ, au gros grossissement. Ces cellules inflammatoires étaient surtout des macrophages et des lymphocytes avec de rares poly-

nucléaires neutrophiles. On ne trouva pas de toxoplames dans les méninges.

Inoculation au cobaye et à la souris.

Le 26 septembre, deux jours avant la mort de la malade, deux cobayes mâles furent inoculés par voie intrapéritonéale avec 5 cm³ de sang citraté de la malade.

Le premier de ces animaux mourut le 11^e jour et l'autre moribond fut tué 30 jours après l'inoculation.

Les autopsies révélèrent des lésions identiques chez les deux animaux : nécroses caséuses au point d'inoculation, hypertrophie du foie et de la rate, hépatisation hémorragique du poumon, injection du cerveau.

Chez un animal le foie était clouté par de petits foyers de nécrose jaunâtre, les protozoaires avaient toutes les caractéristiques du toxoplasme sur les frottis colorés au Giemsa. Ils avaient une forme de croissant ou de poire, avec un cytoplasme bleu pâle et un gros noyau pourpre occupant toute l'étendue du cytoplasme et situé plus près de l'extrémité pointue, cette forme fidèle est rarement vue sur les coupes, ces organismes étaient nombreux dans les lésions nécrotiques et au niveau du point d'injection dans la paroi abdominale.

L'infection a été transmise par passage chez le cobaye pendant sept générations par injections intrapéritonéales de broyat de foie, rate et cerveau. Ces animaux ne montraient pas de lésions au niveau du point d'inoculation mais une péritonite visqueuse avec une nécrose gazeuse de l'épiploon.

Les animaux inoculés par voie sous-cutanée ont fait des foyers nécrotiques dans la paroi abdominale, suggérant que l'injection originale avec le sang humain avait été largement sous-cutanée. La mortalité des cobayes inoculés fut pratiquement de 100 %. La mort survenant entre le 7^e et le 12^e jour. Les examens microscopiques des tissus du cobaye montrèrent les mêmes lésions que celles du malade y comprises les lésions du cerveau et du myocarde. Sur les coupes des yeux, des lésions granulomateuses ont été rencontrées sous la conjonctive, des lésions rétiniennees n'ont pas été observées, de nombreux spécimens de toxoplasmes ont été trouvés dans les lésions de tous les organes. En particulier l'invasion myocardique vue chez les malades a été fréquemment retrouvé.

Pour exclure la possibilité d'un réveil d'une toxoplasmose latente, on tua trois cobayes du même élevage que ceux utilisés dans ce cas, et un broyat de cerveau, rate et foie fut inoculé, par voie intrapéritonéale à trois autres cobayes du même groupe. La température de ces animaux resta normale et ils conservèrent apparemment une bonne santé pendant quarante jours. A ce moment ils furent sacrifiés et on ne trouva à l'autopsie aucune lésion macroscopique ou microscopique.

Par ailleurs, dix cobayes de la même source qui avaient été utilisés pour le diagnostic de tuberculose avec des résultats négatifs, ont été examinés minutieusement, mais aucune lésion suggérant la toxoplasmose ne fut trouvée.

Ces cobayes avaient été sacrifiés six à huit semaines après l'injection et l'autopsie avait été négative.

Le 6 octobre, du cerveau et du foie prélevés après la mort sur la malade furent mis dans de la glycérine et placés à 4° pendant huit jours. Cette émulsion fut injectée par voie intracérébrale à vingt jeunes souris suisses. A ce moment le diagnostic n'avait pas été fait, mais une coupe de poumon avait fait porter le diagnostic provisoire de pneumonie atypique virale. Aussi dix souris furent inoculées avec une émulsion non filtrée, dix autres avec une émulsion filtrée à travers le filtre Seitz. Les dix souris inoculées avec l'émulsion filtrée ne présentèrent aucun signe pendant l'observation de 60 jours. Sept des dix souris injectées avec le matériel non filtré moururent entre le 5° et le 10° jour après l'inoculation. Les tissus de deux de ces souris montrèrent de nombreux toxoplasmes intracellulaires dans le cerveau, la rate et le foie. Par ailleurs à ce moment une infection paratyphique a été découverte dans cette souche de souris et donnait occasionnellement la mort à des souris normales. Les trois souris en expérimentation montraient en plus du toxoplasme, une infection paratyphique sous forme de bacilles gram-négatifs intra et extracellulaires. Les tissus de dix souris infectées spontanément par le bacille paratyphique furent examinés minutieusement et on ne trouva pas de toxoplasme.

A cause de l'infection paratyphique la souche de toxoplasme sur la souris ne put être entretenue ; les faits précédents cependant suggèrent fortement que les toxoplasmes vus chez la souris étaient d'origine humaine et ne représentaient pas une infection latente.

CAS N° 3.

OBSERVATION DE SYVERTON ET SLAVIN (1946).

Israélite de Rochester, épisode fébrile de quatre semaines avec diarrhée, anorexie, douleurs abdominales, et quelques macules roses sur le tronc. Le diagnostic de trichinose possible fait pratiquer une biopsie musculaire : examen histologique : foyers d'inflammation péri-vasculaires constitués par des monocytes, des lymphocytes et quelques éosinophiles avec présence de toxoplasmes.

Inoculation d'un fragment de muscle au cobaye et au lapin qui permet d'isoler une souche de faible pathogénicité et qui ne s'augmenta pas au cours des passages successifs.

Test de neutralisation dans le sérum du malade négatif.

CAS N° 4.

OBSERVATION DE BRENNAN, BROWN ET VRANIAN (1949).

Homme de 30 ans, éruption cutanée généralisée. Chorioretinite, éosinophilie d'une durée de 3 ans. Test à la toxoplasmine et déviation complément positive à 1/128. Test de neutralisation très positive. Traitement aux sulfamides, pas d'amélioration.

Il s'agit d'un homme de 30 ans, hospitalisé pour une éruption cutanée. A l'âge de 26 ans on découvre une iritis bilatérale et à ce moment apparaît une éruption qui se reproduisit par la suite sous forme de poussée. Il s'agissait soit de nodules sous-cutanés un peu mous, de quelques millimètres, de 5 à 6 cms, durant 4 à 6 semaines, rencontrés sur toute la surface du corps, soit de petites vésicules de 2 à 4 mm. à liquide d'abord clair, puis hémorragique, prurigineuses, se recouvrant de croûtes après leur rupture. En quelques semaines les croûtes tombent et laissent place à des cicatrices atrophiques identiques à celles de la variole.

Le malade eut de nombreuses poussées identiques par la suite. A 27 ans, il présenta une paralysie faciale droite et six mois avant son hospitalisation une paralysie faciale gauche qui, comme la première, régressa sans séquelles.

A l'entrée, le malade se plaignait de douleurs dans les extrémités, de lassitude, de céphalées et d'une fièvre intermittente.

A l'examen le malade présentait un amaigrissement important et une nouvelle poussée de l'éruption cutanée. L'examen du fond d'œil montra à gauche un foyer de chorioretinite ancien, à l'examen de la gorge, une ulcération de l'amygdale droite.

Examen de laboratoire : Eosinophilie sanguine à 14 %. Leucocytose à 11.150. Vitesse de sédimentation à 30 mm... Myélogramme normal.

Radiographie du crâne, du transit intestinal, du thorax, normale. Le cardiogramme ne montre pas de modifications.

La déviation du complément pour l'histoplasmosse est négative.

Biopsie cutanée et d'un nodule sous-cutané. Il existe une infiltration éosinophilique accompagnée de réactions vasculaires de type inflammatoire.

PREUVE DE LA TOXOPLASMOSE :

L'isolement du parasite à partir du sang, de la moelle, de la peau, ne fut pas possible. Mais l'intradermo-réaction à la toxoplasmine au 1/100 fut positive ; elle déclencha une réaction cutanée identique à celle dont se plaignait le malade. C'est-à-dire un érythème prurigineux, où apparaissait ensuite une vésicule. La biopsie de cette vésicule montra les mêmes lésions que la biopsie cutanée antérieure.

Le test de neutralisation fut très positif et la déviation du complément fut positive à 1/128.

Le traitement institué consista essentiellement en l'administration de sulfadiazine à fortes doses. Puis, de sulfapyridine, à la dose de un gr. par jour. Mais des hématuries entravèrent le traitement qui, par ailleurs, ne sembla pas efficace.

CAS N° 5.

OBSERVATION DE STRÖM (1951).

Femme de 22 ans, infection per os au laboratoire, température à 40°, conjonctivite, adénopathies, éruption maculopapulaire généralisée, myocardite, mononucléose sanguine, réaction cellulaire du L.C.R., biopsie ganglionnaire, test tinctorial positif à 1/4.000.

Il s'agit d'une femme de 22 ans. En dehors des maladies de l'enfance, la patiente a toujours joui d'une excellente santé. Elle est employée au laboratoire de Bactériologie et le 1^{er} août 1948 elle commence à travailler à la section de la toxoplasmose. Elle transvase souvent de l'exsudat riche en toxoplasmes ; à sa connaissance elle ne s'est jamais piquée en effectuant des injections aux animaux.

Le 19 août au matin, elle remarque un œdème douloureux dans la région cervicale. Pendant cette journée elle présente des céphalées et des douleurs oculaires, le soir elle a 38° 6.

Le 20 août elle présente des frissons, la température monte à 39° 4, les céphalées augmentent, les sueurs sont abondantes. Mais elle ne se plaint, ni de nausées, ni d'angine.

Le 21 août la température reste identique et les frissons continuent. Les douleurs oculaires augmentent encore en intensité ; devant cette scène clinique, elle entre à l'hôpital.

A l'examen la température est à 38° 6, la gorge légèrement rouge. On découvre de chaque côté des muscles sterno-cleido-mastoïdiens une rangée de ganglions douloureux hypertrophiés de la taille d'un petit pois ; les paupières supérieures sont le siège d'un léger œdème et les conjonctives sont rouges. Le reste de l'examen est entièrement négatif au point de vue cardiaque, pulmonaire et neurologique. Le foie et la rate sont de taille normale.

Le 22 août apparaissent une dizaine de papules rouges de la grosseur d'un pois sur la poitrine.

Le 26 août la conjonctivite s'est améliorée mais d'autres ganglions sont apparus dans la région sous-angulo-maxillaire gauche, dans les creux axillaires et inguinaux, ils sont de la taille d'une fève. L'exanthème atteint la poitrine et la peau de l'abdomen, les papules sont nombreuses, varient du rouge clair au rouge brun et sont de la taille d'un petit pois. La rate est ce jour-là palpable.

Le 2 septembre l'exanthème persiste de même que les adéno-

pathies qui sont, par endroits, douloureuses. Le reste de l'examen est négatif. Au niveau de la paume des mains et des pieds apparaissent des signes de desquamation.

Du 9 au 17 septembre un traitement aux sulfamides est institué 1 g., quatre fois par jour.

Le 22 septembre l'état général est bon, la température est revenue à la normale depuis le 5 septembre, les adénopathies commencent à diminuer. La desquamation au niveau de la paume des mains et des pieds va en augmentant et ressemble à celle de la scarlatine, avec ses écailles cutanées, rondes et épaisses.

Le 11 octobre la malade se sent bien et s'était levée mais elle ressent une douleur sourde dans la région précordiale avec irradiation dans le bras gauche, douleur qui a persisté pendant une heure environ. Les ganglions sont inchangés, la desquamation est terminée. La malade s'améliore, bien qu'elle reste assez lasse, elle se plaint surtout de cette douleur précordiale et de temps à autre de palpitations, elle présente une dyspnée à l'effort. Par ailleurs elle éprouve de la difficulté à fixer son attention et elle ne peut suivre une conversation lorsqu'il y a beaucoup de monde.

Le 14 décembre l'état est satisfaisant, mais des maux de tête pénibles sont apparus depuis une quinzaine de jours, surtout la nuit. Depuis le 1^{er} novembre la malade dit qu'elle présente des malaises où elle se sent « très loin comme si son cœur n'était pas là ». Elle doit alors s'asseoir ou se coucher, au bout de quelques minutes tout est terminé. Une fois elle s'est retrouvée couchée sur le plancher. Par ailleurs elle ne se plaint plus de douleur précordiale.

Le 10 janvier l'amélioration persiste, les absences sont plus rares, elle fixe mieux son attention, mais elle est toujours essoufflée à l'effort.

Le 16 février les céphalées ont entièrement disparu, les absences ne surviennent plus que quatre à cinq fois par semaine, l'essoufflement à l'effort a disparu.

Examen de laboratoire : La numération globulaire est sensiblement normale sauf l'apparition d'une leucocytose aux environs de 10.000 globules blancs au mois de septembre. La formule leucocytaire montre une lymphocytose à 44 %. La vitesse de sédimentation atteint 53 mm., le 6 septembre, et est normale un mois après. Le liquide céphalo-rachidien montre une réaction cellulaire à prédominance lymphocytaire (12 éléments au mm³). Les hémocultures, les séro-diagnostic de Widal, les agglutinines froides et le test de Paul-Bunnell sont négatifs.

Un E.E.G. pratiqué aux mois d'août, septembre et décembre est normal.

Un E.C.G. trois semaines après le début de la maladie montre des signes d'atteinte myocardique avec des ondes T inversées. Ces modifications électriques ont été observées pendant plus de deux mois et demi.

Les radiographies du cœur, du poumon et du crâne n'ont rien montré d'anormal.

Les examens ophtalmologiques répétés n'ont rien montré de pathologique.

PREUVE DE LA TOXOPLASMOSE :

1° Le liquide céphalo-rachidien examiné directement au microscope et inoculé par deux fois aux animaux de laboratoire n'a donné que des résultats négatifs. Les examens de crachats ont été négatifs.

2° Une biopsie ganglionnaire pratiquée le 31 août a montré des foyers inflammatoires non caractéristiques sans nécrose. Il a été vu de petites formations par endroits dont quelques-unes en forme de croissant, mais on ne peut affirmer qu'il s'agit de toxoplasmes ; il n'a pas été vu de pseudokyste.

3° Sérologie : l'intradermo-réaction à la toxoplasmine a été négative le 9 septembre. Le 23 septembre elle était positive à la dilution 1/25.

Le test tinctorial négatif le 23 août est positif à 1/250 le 31 août, atteint 1/4.000 le 8 septembre, redescend à 1/1.000 le 23 septembre et reste stationnaire jusqu'au 17 janvier 1950. Le 17 février il est à 1/500.

CAS N° 6 ET CAS N° 7.

OBSERVATIONS DE GIROUD ET GRJEBINE (1951),
ET DE GIROUD, JADIN, REIZES (1951).

Piqûre de tiques, tache noire, exanthème. Test tinctorial positif, inoculation au cobaye positive.

Il s'agit de deux individus habitant Brazzaville et ayant présenté une fièvre exanthématique typique, bénigne, avec piqûre de tiques et escharres.

Pour l'un, la déviation du complément est positive ++++ à 1/64, et à + 1/128.

Le test tinctorial est positif à 1/5.160.

Par ailleurs les tiques du chien appartenant à ce malade broyées et inoculées par voie intrapéritonéale à un cobaye en provenance de l'Institut Pasteur de Paris permettent d'isoler une souche de toxoplasmes.

Pour un autre Européen, présentant lui aussi une fièvre boutonneuse typique, avec tache noire, l'inoculation du sang du malade au cobaye a permis d'isoler une autre souche de toxoplasmes. La déviation du complément est positive à +++ 1/128 et + 1/256. Le test tinctorial est positif à 1/5.160.

CAS N° 8.

OBSERVATION DE MAGNUSSON (1951).

Jeune fille de 16 ans.

Affection fébrile à 40°. Exanthème maculo-vésiculaire, adénopathie, test à la toxoplasmine et sérologie fortement positives.

Il s'agit d'une jeune fille de 16 ans qui fut atteinte d'une température à 40° qui dura cinq jours. Les cinq semaines suivantes, elle resta subfébrile, puis fut apyrétique.

A l'examen, gorge à peine rouge, mais un exanthème apparut le cinquième jour sur la peau du ventre, le dos, le cou, la face, d'abord maculo-vésiculaire, il devint quatre jours après pâle.

A la fin de la première semaine, apparut une adénite douloureuse au niveau de la nuque, des aisselles et des plis inguinaux.

Examen de laboratoire : Formule leucocytaire montre une éosinophilie normale au début de la maladie, qui augmenta ensuite à 10-15 %. Il y eut une lymphocytose pendant tout le temps de la maladie. Il n'y eut pas d'augmentation des monocytes.

Numération globulaire montra au début une leucopénie suivie d'une leucocytose à 16.000 G.B.

Myélogramme ; légère éosinophilie ; réaction réticulaire, hyperplasie des éléments lymphocytaires ; les lymphocytes sont aussi augmentés en nombre. Quelques formes de transition avec les cellules monocytoides.

Vitesse de sédimentation : 21 mm., puis 58 mm. Réaction de Paul et Bonnell négatives les 11^e et 21^e jours.

PREUVE DE LA TOXOPLASMOSE :

Au 29^e jour, test tinctorial positif à 1/2.000.

Déviation du complément positive à 1/960.

Au 46^e jour, test à la toxoplasmine positif.

Au 51^e jour, test tinctorial à 1/8.000.

Déviation du complément, 1/960.

Au 67^e jour, test tinctorial 1/4.000.

Déviation du complément 1/3.840.

9 mois après le début de la maladie, test tinctorial positif à 1/1.000.

Déviation du complément positive à 1/240.

CAS N° 9.

OBSERVATION DE SIIM (1951).

Garçon de six ans, température à 39°5, exanthème papulaire, adénopathie, coryza, stomatite aphteuse. Lymphocytose à 50 %,

Paul et Bunnell négatif, biopsie ganglionnaire. Inoculation à la souris d'un ganglion. Sérologie toxoplasmique très positive.

Il s'agit d'un garçon de 6 ans qui a toujours été en bonne santé, qui présente en août 1950 un exanthème papulaire avec de la température à 39°5, un coryza séreux. Il n'y ni céphalée, ni nausée, ni convulsion, pas de douleur dans la fosse iliaque gauche, ni photophobie, ni douleur articulaire.

L'examen clinique pratiqué dix jours après montre des adénopathies généralisées. La rate est normale. L'examen pulmonaire, cardiaque et du système nerveux est normal. Il n'y a pas de calcifications intracérébrales sur la radiographie du crâne. La radiographie du poumon montre des opacités ganglionnaires au niveau du hile gauche. Le fond d'œil est normal.

L'état général est atteint, chute de poids de 2 kilogs ; par ailleurs, stomatite aphteuse et membraneuse.

Examen de laboratoire : Numération globulaire normale, sinon une leucocytose qui monte à 9.700 G.B. un mois après le début de l'affection.

Formule leucocytaire :

Un mois après l'affection, l'éosinophilie atteint 9,5 %. Les lymphocytes ont varié entre 45 et 59 %.

Bordet-Wasserman négatif.

Paul et Bunnell négatif.

Taux d'antistreptolysine normal.

PREUVE DE LA TOXOPLASMOSE :

Trois semaines après le début, test tinctorial positif à 1/1.600.

Un mois après, test tinctorial à 1/2.400.

Déviatiou du complément à 1/128.

Et cinq semaines après le début, test tinctorial positif à 1/6.250.

Déviatiou du complément à 1/128.

La Biopsie ganglionnaire montre une hyperplasie des cellules réticulaires. Il n'y a pas de pseudokyste toxoplasmique.

L'inoculation d'un broyat de ganglion par voie intracérébrale à six souris a été sans résultat, un mois après.

Epidémiologie : L'enfant a toujours vécu à Copenhague. Mais pendant le mois de juillet et le mois d'août, l'enfant a joué avec un chien et un chat qui présente une conjonctivite purulente et qui meurt sans explication au mois de novembre. A ce moment, il présentait un test tinctorial positif à 1/100. Le test tinctorial du chien était négatif.

La sérologie toxoplasmique du père de l'enfant est très légèrement positive. Test tinctorial à 1/50. Déviatiou du complément, 1/2. Celle de la mère et des grands-parents est négative.

Mais, une sœur et un camarade de jeux présentent une réaction très positive. (Cas n° 42 et 43).

CAS N° 10.

OBSERVATION DE KASS, ANDRUS, ADAMS, TURNER, FELDMAN (1952).

Asthénie, arthralgie, température à 40-41°, exanthème maculopapulaire, purpura, délire, biopsie musculaire, E.E.G., L.C.R. hémorragique, traitement auréomycine, sulfadiazine, chloroquine. Décès le 62° jour. Autopsie. Toxoplasmes dans le myocarde, muscles striés, cerveau, inoculation positive au Hamster, cobayes, souris, test tinctorial très positif.

G. B., femme blanche de 60 ans. Elle entre à l'hôpital le 14 septembre 1950 pour des arthralgies au niveau des genoux, des hanches, des courbatures dorsales et une éruption généralisée.

Elle travaille comme gouvernante, et dans ses antécédents on ne retrouve rien de particulier. Elle eut trois enfants qui sont en bonne santé. Elle-même ne présenta aucune maladie infectieuse, elle ne se plaint pas d'avoir été piquée par un insecte, n'a chez elle ni rongeurs, ni pigeons, ni perroquet, ni chat, ni chien.

L'affection actuelle débute une douzaine de jours avant son hospitalisation par de l'asthénie, des douleurs au niveau des genoux, des hanches, de la colonne vertébrale, sans aucune modification locale. Puis apparut une éruption maculaire qui couvrit la poitrine, les deux bras, les cuisses et la face de chaque côté des ailes du nez. C'étaient de petits éléments d'un centimètre de diamètre environ non prurigineux. Les paumes de mains, les plantes des pieds et la peau de l'abdomen n'étaient pas intéressées. Il n'y eut jamais de vésicules. Puis au cours des deux ou trois jours précédant l'hospitalisation la fièvre apparut, de même qu'une anorexie importante pour tout aliment solide, une toux légère sans expectoration, enfin un amaigrissement de 4 à 9 kilogs. A aucun moment la malade ne présenta de céphalées, de nausées, de vomissements, de troubles oculaires, pulmonaires, gastro-intestinaux ou cardiaques.

L'examen clinique : A l'entrée, malade fébrile dont la température oscille entre 40° et 41°, le pouls est à 110-120, le rythme respiratoire à 28, la tension artérielle à 15/9.

On peut voir encore des restes de l'éruption sous forme de petits éléments maculaires bruns, à la face antérieure du thorax, des bras et des cuisses ; mais il n'y a rien au niveau du cuir chevelu, du dos, de l'abdomen, des paumes des mains, des plantes des pieds.

Les ganglions de la région cervicale postérieure sont perceptibles mais insensibles.

Le reste de l'examen est entièrement négatif au point de vue oculaire, de la gorge, neurologique, pulmonaire, cardiaque, abdominal ; le foie et la rate sont de volumes normaux.

Examens de laboratoires à l'entrée : Numération globulaire et formule leucocytaire normales. Ni albumine, ni sucre dans les urines.

Les hémocultures sont négatives, de même que tous les séro-diagnostic pour les Salmonelloses, Brucelloses, Rickettsioses.

L'intradermo-réaction à la tuberculine au 1/1.000 est positive, mais il n'y a pas de bacilles de Koch ni dans les crachats, ni dans le liquide gastrique, et les inoculations au cobaye sont négatives.

Les tests hépatiques sont légèrement modifiés : B.S.P., rétention de 36 % après 45 minutes ; test de Hanger normal ; test de Mac Lagan à 8,7 unités ; phosphatases alcalines à 2,4 unités Bodansky ; prothrombine à 84 %.

La radiographie thoracique montre des poumons normaux, mais un cœur légèrement augmenté de volume. La radiographie du crâne, du bassin, de la colonne dorsolombaire et des os longs ne montre pas de modifications pathologiques. La cholecystographie laisse soupçonner la possibilité d'une lithiase vésiculaire.

Séjour hospitalier : La malade est restée 60 jours à l'hôpital.

Pendant la première semaine, elle a présenté de la fièvre sans délire. Sa température a oscillé entre 37°6 et 40°. Le pouls, la respiration et la T.A. se sont maintenus sans changement. A la fin de la première semaine l'éruption avait disparu.

Une biopsie musculaire, faite le septième jour, montra des infiltrations focales de lymphocytes, plasmocytes et cellules mononucléaires et des fibres musculaires dégénérées par endroit. Ce qui a été interprété comme une polymyosite disséminée ou une myosite interstitielle. Le nombre des éosinophiles sanguins est de 269 par mm³. Sur le frottis de moelle sternale il n'y a rien de remarquable.

Pendant la deuxième semaine, la malade présente une anorexie croissante, mais ne se plaint d'aucune douleur. L'examen physique reste identique. La B.S.P. est à 28 %. L'E.C.G. est normal, sauf une tachycardie sinusale au onzième jour. Le douzième jour, la malade devint somnolente, stuporeuse et légèrement cyanosée. La peau était froide et visqueuse, la T.A. imprenable. Une P.L. montre un L.C.R. hémorragique avec 300.000 G.R., 200 G.B., 1,02 gr. d'albumine, 2,38 de sucre (administration I.V. de dextrose) et 6,28 de chlorure. Les cultures ont été négatives. L'or colloïdal donne 1223333210. Après injection de sérum glucosé et salé et de 500 cc. de sang, la T.A. remonte à 13. La malade est plus consciente, mais elle reste encore confuse. A l'examen on trouve un bruit de galop. Le test de Rumpel-Leede est négatif, et le temps de saignement est normal. Toutes les hémocultures ont été négatives.

Au matin du treizième jour, de l'auréomycine fut administrée à la dose de 500 mg. toutes les 12 heures, dans 1.500 gr. de sérum, par voie intraveineuse. L'état de la malade sembla s'améliorer. Le

quinzième jour, il fut nécessaire, à cause de l'état des veines, de donner l'auroéomycine par voie buccale à la dose de 500 mg. toutes les 6 heures. Elle fut bien tolérée, la confusion et l'anorexie diminuèrent. Le seizième jour, des pétéchies couvrirent la peau du ventre, du thorax et des bras. D'autres lésions apparurent pendant les 48 heures suivantes, mais il n'en apparut pas sous les ongles, ni sur la rétine ou les conjonctives. De multiples cultures aérobies et anaérobies ont été pratiquées à partir du sang et de la moelle osseuse, elles ont toutes été négatives de même qu'une gonorréaction.

La malade reçut 4.000.000 de pénicilline par jour et comme la fièvre persista elle reçut 8.000.000 de pénicilline et 2 gr. de streptomycine par jour, mais sans amélioration clinique, ni influence sur la température.

Au vingt-deuxième jour, la malade était confuse et par moment franchement délirante. Elle était désorientée dans le temps et dans l'espace, était incapable de reconnaître sa famille et confondait le médecin et les infirmières qui s'occupaient d'elle. Elle était alternativement loquace et maussade ou querelleuse. Sa parole était bien articulée et ne présentait pas d'aphasie. Il n'y avait pas de paralysie des nerfs crâniens. Un tremblement grossier était noté aux mains. La nuque était souple. Les bras et les jambes étaient vigoureux, les mouvements bien coordonnés et les réflexes tendineux égaux des deux côtés. Le cutané plantaire gauche était indifférent et le droit en flexion. La sensibilité grossière n'était pas perturbée. Le L.C.R. est xanthochromique avec 300 G.R., 23 G.B. (20 lympho, 3 neutro), l'albumine à 0,71 et la courbe de l'or colloïdal, 2233333210. Les cultures négatives.

Au vingt-troisième jour, la malade devint stuporeuse et l'impression générale qu'elle souffrait d'un processus cérébral diffus. La prothrombine était à 30 % et la B.S.P. à 28 %.

L'état de la malade continuant d'empirer et supposant une maladie du collagène, elle reçut 20 mg. d'A.C.T.H. toutes les 6 heures pendant deux jours, puis toutes les 8 heures pendant six jours. La réponse des éosinophiles au traitement fut bonne avec chute à moins de la moitié. La fièvre tomba pendant cette période, mais jamais complètement. Il n'y eut pas de changement important dans l'état clinique, ni de modification de l'examen, sauf la disparition du tremblement.

Une seconde biopsie musculaire (muscle jumeau gauche) fut pratiquée le *trente-cinquième jour*. Dans un foyer inflammatoire des Toxoplasmes furent trouvés dans les fibres musculaires. En revoyant la coupe précédente, on trouva fort bien des Toxoplasmes. De la Sulfadiazine fut alors administrée à hautes doses, le taux sanguin étant maintenu entre 10 et 15 mg. pour 100, pendant deux semaines. Le cours de la maladie n'en fut pas modifié. Le L.C.R. à la fin du traitement contenait 0,47 d'albumine, 0,58 de sucre,

6,01 de chlorures, aucune cellule, et la courbe à l'or colloïdal était 5554433221. Un E.C.G. montra un allongement de Q.T., mais il redevint normal en deux semaines.

Au cinquantième jour d'hôpital, l'état de la malade s'altéra rapidement. Les examens des fonctions hépatiques montraient un disfonctionnement persistant : B.S.P., rétention à 16 % ; test de Hanger, 3 croix, zinc flocculation, 1 croix ; test de Mac Lagan, 16,1 un., phosphatases alcalines, 2,95, prothrombine, 73 %, calcémie, 68 mg., phosphorémie, 24 mg. Le test urinaire de Sulkowitch à 1 croix. Un E.E.G. montre des deux côtés des pointes-ondes synchrones signant un désordre cérébral diffus, venu probablement de la région diencéphalique.

En désespoir de cause, il fut décidé de lui administrer un antipaludéen de synthèse et elle reçut de la Chloroquine, 2 gr. le premier jour, puis 1 gr. le deuxième, et 0,5 pendant les onze jours suivants. Cela ne changea en rien son état et la malade mourut au soixante-deuxième jour d'hôpital. A la fin des râles inspiratoires furent entendus dans tout le poumon gauche. Il n'y avait pas de signes neurologiques de localisation sinon un cutané plantaire en extension à gauche. Pas de modifications motrices ou sensorielles, pas de paralysie oculaire. Les muscles étaient mous, flasques et légèrement douloureux.

Autopsie : Pratiquée douze heures après la mort, aseptiquement. Des prélèvements du cœur, des poumons, du foie, de la rate, des reins et du psoas furent mis en tubes stériles pour inoculation à l'animal. Le cerveau et la moelle furent aussi prélevés, de même que 10 cc. de sang et de L.C.R.

Examen macroscopique : Viscères thoraciques et abdominaux, rien d'anormal.

Au niveau du cerveau pas de très grosses modifications.

Légère atrophie des circonvolutions frontales. Les leptoméniges n'étaient ni épaissies, ni opaques et les grosses artères sans athérome. Sur les sections horizontales et frontales on trouva quatre lésions. Une dans la région moyenne du putamen gauche, la seconde dans la circonvolution précentrale droite près de l'aire du bras, la troisième dans la substance blanche du lobe frontal droit, et la quatrième dans le cortex et la substance blanche sous-corticale du lobe occipital gauche. Ces lésions étaient circulaires, de la taille de 0,8 à 1,4 cm. de diamètre. La partie centrale était molle et la couleur variait du vert pâle au fauve, et les bords étaient légèrement hémorragiques. Le cerveau n'était pas modifié dans le voisinage de ces lésions. Les ventricules et l'épendyme étaient normaux.

La moelle paraissait normale et l'arachnoïde mince et transparente. Les racines de taille normale. Pas de grosses lésions sur les multiples coupes.

Examen microscopique : Myocarde, il existe un assez grand

nombre de pseudokystes toxoplasmiques. On en voit environ cinq par champ au gros grossissement. Ils apparaissaient au contact de la fibre musculaire comme de gros amas fusiformes remplis de petites masses nucléaires basophiles. Les fibres musculaires parasitées étaient remarquablement libres de réactions inflammatoires. Il y avait cependant un petit nombre de petits foyers d'infiltrations histiocytaires et lymphocytaires, avec quelques plasmocytes, mastzellen et polynucléaires picnotiques. Il n'y avait pas de fibres fibrogliques dans le voisinage de ces lésions. Il y avait d'apparente perte de substance en foyer, et occasionnellement on pouvait voir des fragments de sarcoplasme. Beaucoup de macrophages contenaient du pigment granuleux jaune et prenait la fuchsine, mais non le fer, et les colorants acides. Aucun pseudokyste ne fut trouvé dans les foyers inflammatoires, ni aucun organisme libre. Occasionnellement, de petits foyers de collagène, sans cellules, furent trouvés dispersés, mais sans relation avec les foyers inflammatoires ou les pseudokystes.

Les pseudokystes variaient de 5 à 35 μ de diamètre sur 100 μ de long. De temps en temps, de grands pseudokystes distendaient la fibre parasitée, mais généralement les plus petits ne distendaient pas les fibres musculaires. Ils sont entourés d'une membrane limitante suggérant la structure d'une capsule. A l'intérieur des pseudokystes, les organismes ressemblaient à des amas de noyaux, peu différents les uns des autres, étroitement entassés. Il y avait aussi des pseudokystes éclatés, dont la rupture semblait mécanique, car il n'y avait pas d'inflammation. Dans ceux-ci les noyaux étaient entourés d'une masse étroite de cytoplasme basophile pâle, en forme de croissant, de la taille de 3,1 μ sur 1,2 μ de diamètre. Les organismes étaient asymétriques avec une extrémité plus effilée que l'autre. Le noyau était excentrique du côté de l'extrémité arrondie et à ce point le noyau semblait remplir la cellule, si bien que le bord des noyaux et la membrane cellulaire coïncidaient sans bordure visible de cytoplasme. Avec les colorations habituelles les noyaux apparaissaient, comme des masses basophiles sphériques ou légèrement ovoïdes. La chromatine est homogène ou quelque peu réticulée. Les bords du noyau sont en général mal délimités. La taille des noyaux varie de 0,8 μ à 1,1 μ .

Les poumons étaient congestifs et légèrement œdémateux, avec des foyers disséminés de bronchopneumonie et une minime infiltration interstitielle. On n'a pas vu de Toxoplasme. La *rate* était congestive, le *pancréas* montrait une minime infiltration interstitielle de cellules monocytaires, des foyers de nécrose graisseuse et de la sclérose.

Dans le *foie* il n'y avait ni nécrose, ni inflammation. Il y avait une augmentation uniforme de collagène acellulaire périportal et les cordons cellulaires centraux contenaient un pigment granuleux jaune-verdâtre qui ne prenait ni le fer, ni les colorants acides, ni la fuchsine. Les cellules de Kuppfer contenaient un peu

de pigment jaunâtre qui se colorait au fer. Les sinusoides centraux étaient congestifs et les cellules parenchymateuses atrophiques, avec une vacuolisation graisseuse des cellules de la zone moyenne.

Les coupes des *capsules surrénales*, des *reins*, de l'*utérus*, des *ovaires*, du *lobe antérieur de l'hypophyse*, du *tractus gastro-intestinal* ne montraient rien de remarquable. La *moelle osseuse* montrait une raréfaction cellulaire généralisée. Les multiples coupes de *peau* de la poitrine et de l'abdomen montrèrent un épiderme mince avec des lymphocytes disséminés, des macrophages et des mastzellen dans le derme. Aucun Toxoplasme ne fut observé sur les coupes de poumons, rate, foie, pancréas, surrénales, reins, hypophyse, viscères pelviens, moelle osseuse et peau.

Muscles striés : Un grand nombre de muscles furent examinés (lingual, pharyngé, temporal, sternocleido-mastoïdien, deltoïde, pectoraux, biceps, triceps, brachial antérieur, intercostal, psoas, diaphragme, quadriceps, jumeaux).

Dans tous les muscles, il y avait à des degrés variables, des destructions de fibres musculaires, des infiltrations par des cellules inflammatoires, des pseudokystes toxoplasmiques. En moyenne une fibre musculaire sur dix ou douze était le siège d'une dégénérescence. Une seule partie de la fibre était touchée, environ 20 à 40 sarcomères. Le contenu de la fibre était œdémateux, hyalinisé, éosinophile. Dans de nombreux cas il était fragmenté. Le sarcolemme était interrompu et les noyaux du sarcolemme étaient rétractés et pâles, comme nécrotiques. Beaucoup de fibres endommagées étaient envahies par des cellules mononucléaires, probablement des histiocytes, qui prenaient quelquefois la forme de macrophages. Il y avait une infiltration cellulaire dans le voisinage immédiat des fibres endommagées et aussi autour des petits vaisseaux sanguins. Les cellules prédominantes étaient des lymphocytes, des plasmocytes, des histiocytes et un petit nombre de polynucléaires neutrophiles et de mastzellen. Ces cellules formaient des agrégats à l'intérieur desquels on pouvait voir quelquefois des pseudokystes. Le plus souvent cependant les parasites étaient observés à l'intérieur de fibres musculaires apparemment saines, ou bien libres dans l'endomysium entre les fibres. Des toxoplasmes furent identifiés seulement dans deux cas de foyer inflammatoire. En plus des fibres musculaires normales et désintégrées, il y avait des fibres de petit diamètre à striations pauvres et basophiles. Dans ces fibres, le sarcolemme, les noyaux étaient gros et hyperchromatiques, avec des noyaux proéminants, augmentés en nombre et quelquefois occupant la partie centrale de la fibre. Il y avait une prolifération des noyaux du sarcolemme évidente. La partie de la fibre musculaire à l'opposé du segment dégénéré, montrait souvent de telles modifications qu'une atteinte des vaisseaux sanguins et du tissu de soutien du muscle ne put être démontrée. Même dans les grands foyers inflammatoires il pouvait ou non

existé un dépôt de fibrine, sans réaction visible des fibroblastes. Un œdème des cellules endothéliales et une infiltration cellulaire de l'adventice étaient notés dans quelques-uns des petits vaisseaux sanguins. Les fuseaux musculaires ne paraissaient pas atteints.

Le jumeau était le plus atteint des muscles striés. Par place, la moitié des fibres étaient atteintes. Dans les autres muscles, le rapport des fibres intactes était de 10 à 1 ou 5 à 1. Seules trois ou quatre fibres endommagées furent trouvées dans le diaphragme. Il n'y avait rien sur les fibres du pharynx et de la langue, mais des pseudokystes furent notés sur les deux.

Des frottis, faits avec des muscles striés macérés, montrèrent de nombreux pseudokystes libres avec leurs capsules distinctes. A la suggestion de Frenkel, une coloration fut pratiquée pour colorer la capsule, et sa nature argyrophile fut démontrée.

Des coupes de *nerfs*, de *ganglions rachidiens*, de moelle épinière, de la protubérance, du tronc, du cervelet, thalamus, noyaux lenticulaires et caudés, cortex cérébral et substance blanche de chaque lobe du cerveau furent examinés.

D'innombrables lésions furent trouvées sur toutes les *coupes de cerveau et de la moelle*. Elles étaient de deux types : petits amas de cellules mononucléaires et grands foyers nécrotiques.

Les petits amas cellulaires avaient de 0, à 1 mm. de diamètre. Ils étaient de formes irrégulières et composés de mononucléaires polymorphes, probablement des microglyocytes. Les noyaux étaient petits et polymorphes colorés en foncé par l'hématoxyline, entourés par très peu de cytoplasme. Les cellules étaient entassées dans la partie centrale de la lésion et avaient tendance à être plus disséminées à la périphérie. Un petit nombre de cellules probablement des lymphocytes, plasmocytes ou cellules non identifiées avec un noyau dense fortement coloré étaient disséminées à travers la lésion. Beaucoup de ces lésions entouraient ou cotoyaient un petit vaisseau sanguin. Celui-ci présentait de petites altérations, hypertrophie et prolifération des cellules endothéliales et infiltration de l'espace de Virchow-Robin dans l'adventice par des lymphocytes et des plasmocytes. Dans la substance grise il existait par endroit une dégénérescence des cellules nerveuses. Les fibres nerveuses médullaires et les cylindres-axes étaient détruits dans la partie centrale des lésions. Autour de quelques-uns de ces amas cellulaires ou sur leurs bords, les astrocytes étaient plus nombreux et plus grands. On voyait de petits kystes remplis de toxoplasmes dans quelques-uns de ces foyers cellulaires, et dans un petit nombre de ceux-ci des toxoplasmes libres ont pu être identifiés. Les veines et les petits vaisseaux sanguins dans le voisinage de ces amas cellulaires étaient entourés par une collerette de lymphocytes, de plasmocytes et d'histiocytes mononucléaires. Un petit nombre de lésions étaient sous les méninges, mais sans rapport avec elles. Ces amas cellulaires étaient beaucoup plus nombreux dans la substance grise que dans la substance blanche. Dans la moelle épinière sur chaque

coupe, il n'y avait que 4 à 5 foyers. Dans le bulbe et la protubérance ils étaient plus nombreux. Dans le tronc cérébral beaucoup de ceux-ci étaient confluent, formant deux foyers sur le bord médian des deux substances grises. Ici on pouvait trouver 20 à 30 pseudokystes aux confins d'une lésion unique. Les noyaux dentelés et le thalamus étaient aussi sévèrement atteints. Des lésions disséminées étaient observées dans tout le cervelet, le cortex cerebellum et la substance blanche. En général, on voyait 20 à 25 foyers identiques sur une coupe d'une taille suffisante pour inclure le diamètre sagittal du cervelet entier.

Les foyers plus grands avaient un diamètre de 0,2 à 1,4 cm. et avaient aussi des formes variables. La partie centrale était complètement nécrosée avec des débris nucléaires. Dans quelques-uns il était possible de voir que les cellules nécrotiques étaient phagocytées par des macrophages. Certains de ces foyers étaient bordés par un mélange de lymphocytes, plasmocytes, histiocytes, cellules hyperplasiées de l'endothélium et de l'adventice des petits vaisseaux sanguins. Les espaces périvasculaires entourant les foyers nécrotiques sont infiltrés de lymphocytes, plasmocytes et mononucléaires. D'autres foyers étaient bordés seulement par des cellules clairsemées. Des astrocytes gonflés ou des noyaux d'astrocytes étaient observés autour de telles lésions. Des granulations disséminées dans toutes ces lésions étaient vues mais il était impossible de dire s'il s'agissait de toxoplasme ou non. Un petit nombre de foyers de la taille de 0,2 à 0,4 cm. étaient remplis de macrophages et de petits vaisseaux sanguins les entouraient, ceux-ci avaient une paroi infiltrée de lymphocytes et de plasmocytes. Beaucoup de pseudokystes toxoplasmiques étaient observés dans ces deux sortes de lésions.

Ces petits amas cellulaires et ces larges foyers nécrotiques étaient d'âges différents, qui s'appréciaient selon l'intégrité des cellules de la partie centrale, le nombre des cellules marginales, le degré d'activité phagocytaire des histiocytes, le nombre d'astrocytes fibreux du tissu adjacent. Beaucoup de ces lésions dataient de plusieurs semaines, d'autres moins nombreuses n'avaient que quelques jours. Les lésions les plus jeunes consistaient en petits foyers éosinophiles, infiltrés d'un petit nombre d'histiocytes polymorphes ou de microgliocytes. On ne voyait que peu de toxoplasme à leur intérieur.

La pie-mère et les espaces arachnoïdiens n'étaient que peu infiltrés. On n'y voyait pas de toxoplasme. Il n'y avait pas de lésions épendymaires, au niveau du IV^e ventricule, de l'aqueduc de Sylvius, du III^e ventricule ou des ventricules latéraux. Légère infiltration lymphocytaire des plexus choroïdes.

Les pseudokystes toxoplasmiques observés dans le système nerveux ont le même aspect que ceux des muscles ou du cœur. Les pseudokystes étaient observés là où il n'y avait pas de réaction tissulaire. Les toxoplasmes libres étaient rarement observés. En

fait des toxoplasmes isolés ont été identifiés avec certitude seulement sur trois coupes du cerveau. Il y avait beaucoup de pseudokystes au voisinage de certains foyers cellulaires.

Il n'y avait pas de lésions ni de la rétine ni du nerf optique ni du sciatique ni des racines rachidiennes antérieure ou postérieure, ni des ganglions rachidiens, sinon une légère infiltration lymphocytaire ou plasmocytaire sans présence de toxoplasmes.

En conclusion : Toxoplasmose disséminée, atteignant le cerveau, le cœur, les muscles striés. Broncho-pneumonie et cirrhose biliaire discrète.

Inoculation aux animaux : Dès que le diagnostic fut établi par la deuxième biopsie, une troisième biopsie fut pratiquée le 37^e jour d'hôpital après que la malade eut reçu 24 heures de sulfadiazine. Le muscle fut broyé stérilement dans du sérum physiologique. Un frottis du liquide surnageant fut coloré au Giemsa : il contenait plusieurs pseudokystes libres. Un d'eux s'était rompu, étalant son contenu de toxoplasmes isolés. 0,5 cc. furent injectés par voie intrapéritonéale à 4 hamsters, 6 souris et 1 cobaye. Tous sauf le cobaye et 2 souris firent une maladie aiguë et moururent en 7 jours. Chez tous les animaux des toxoplasmes abondants furent trouvés dans l'exsudat péritonéal. Les hamsters firent une péritonite particulièrement abondante. La souche fut maintenue par passages successifs sur la souris et fut adaptée à l'embryon d'œuf après huit passages sur la souris.

Au 52^e jour, on essaya d'isoler des toxoplasmes à partir du L.C.R., du liquide gastrique, du sang, mais sans succès. C'était juste après la cure de sulfadiazine. Des frottis de culot d'urine ne montrèrent pas de toxoplasmes.

A l'autopsie des prélèvements du cœur, des poumons, du foie, de la rate, des reins, du psoas, du cerveau, de la moelle, furent pratiqués aseptiquement. Du sang et du L.C.R. furent aussi prélevés. Chaque prélèvement fut broyé dans un sérum physiologique et injecté par voie intrapéritonéale à 10 souris. On inocula ainsi 110 souris. Toutes sauf 6 moururent entre 5 et 10 jours. Tous les animaux firent une péritonite dont l'exsudat abondait en toxoplasmes. Sur des frottis colorés au Giemsa les toxoplasmes apparaissaient plus grands que ceux des pseudokystes rompus. Ils avaient $1,2/4,6 \mu$ mais quelques-uns atteignaient $4,8$ à $6,2 \mu$ et les noyaux des formes obtenus par passages étaient plus grands que ceux des tissus. Tous les tissus des animaux inoculés examinés étaient parasités, sauf les reins, la moelle osseuse et la rétine.

TESTS SÉROLOGIQUES : Les tests de neutralisation furent positifs les 36^e et 43^e jours. Le test tinctorial fut négatif le 2^e jour, mais positif à 1/16.384 le 36^e jour et le 43^e jour, et à 1/32.768 le 61^e jour. On trouva au 61^e jour un activateur sérique non spécifique thermolabile à la dilution 1/4. Du sang fut prélevé et congelé pour

conservation à moins 70°. La concentration en activateur sérique non spécifique thermolabile est communément trouvé dans le sérum humain.

CAS N° 11.

OBSERVATION DE SEXTON, EYLES, DILLMAN (1952). Non publiée, rapportée par KASS ET SES COLLABORATEURS (1952).

Il s'agit d'un homme de laboratoire employé au laboratoire des maladies tropicales de Memphis (Tenn), qui a présenté une affection aiguë de courte durée avec une éruption maculo-papulaire, un délire et qui décéda rapidement. Les preuves de la toxoplasmose furent confirmées par des examens sérologiques et anatomopathologiques.

II. — FORMES NEUROLOGIQUES

Nous avons trouvé 25 observations de toxoplasmose acquise se présentant sous la forme d'une atteinte du système nerveux central. (Observations 12 à 37).

CAS N° 12.

OBSERVATION DE SABIN (1941).

Encéphalite chez un garçon de six ans à la suite d'un traumatisme crânien, température à 38°, adénopathies, crises comitiales 2.200 lymphocytes dans le L.C.R. Décès un mois après le début ; lésions et toxoplasmes dans le tissu cérébral. Inoculation positive à la souris, test de neutralisation positif.

Histoire clinique : Enfant RH de race blanche, 6 ans. Est né et a vécu à Cincinnati. Hospitalisé dans le service des contagieux le 31 octobre 1939. Se plaignait de faiblesse dans les jambes et de céphalées ; il n'y avait rien de significatif avant cette maladie, ni dans les antécédents familiaux. L'histoire actuelle de cette maladie commence le 22 octobre 1939, lorsque le garçon reçoit un coup sur la tête avec une batte de base-ball. Il ne perdit pas connaissance ; Deux jours après, 24 octobre, il avait de sévères maux de tête, qu'il fit passer avec de l'aspirine. Le 25 octobre, alors qu'il allait à l'école, il se mit à tituber et eût beaucoup de peine à marcher, il fut renvoyé à la maison et fut mis au lit, se plaignant de faiblesse de la jambe droite et d'une céphalée frontale importante. Le même jour, il eut des convulsions généralisées et le médecin qui l'a examiné ne lui trouva rien de spécialement grave.

Il vomit une fois le 27 octobre ; et le 30 octobre, les maux de tête réapparurent et la faiblesse dans les bras fut notée. Il eut une autre convulsion le 31 octobre, et vomit en jet juste avant l'entrée à l'hôpital. Avant cette entrée, il ne présenta ni fièvre, ni troubles respiratoires ou gastro-intestinaux.

Examens : A l'entrée, 7 jours après le début des premiers maux de tête, ce garçon bien développé mais quelque peu amaigri, était vif, répondait bien aux questions et ne paraissait pas très malade. La température était à 37°, et il n'y avait pas de blessure au niveau de la tête, ni de douleur localisée. A l'examen physique il n'y avait aucun signe neurologique, sauf une lymphadénopathie généralisée prédominant en avant et en arrière du cou, dans les aisselles et les creux inguinaux, ces ganglions étaient fermes, discrets, mais non douloureux, la rate était palpable. Il n'y avait pas de rigidité de la nuque, pas de signes de Kernig ni de Brudzinski, pas de photophobie, et au fond d'œil, ni œdème de la papille, ni exsudat, ni hémorragie de la rétine, aucune paralysie des nerfs crâniens, aucun tremblement, ni atrophie, ni faiblesse particulière des membres. La sensibilité était normale. Tous les réflexes tendineux et cutanés étaient normaux.

Le 31 octobre, quatre heures après l'entrée, cet enfant devint délirant et agité. Il présenta des convulsions qui débutaient à la face, puis s'étendaient au bras droit et enfin se généralisaient ; elles duraient six minutes et étaient suivies d'un état stuporeux. Le lendemain, l'enfant était dans le coma et présentait des mouvements saccadés au niveau de la main et du bras droit, il réagissait cependant au bruit et à la lumière. Les mouvements convulsifs du bras droit persistèrent de même que les secousses au niveau de la face et la langue, jusqu'au 11^e jour.

Du 11^e au 23^e jour, l'état du petit malade persista à peu près identique avec quelques convulsions, contractures musculaires, et un état fébrile aux alentours de 38°. Un tremblement de type parkinsonien apparut à ce moment, la respiration devint dyspnéique, le pouls faible et irrégulier. L'état s'aggrava et l'enfant mourut le 30^e jour de sa maladie avec une hyperthermie à 42°.

Le traitement avait été symptomatique et consista en sédatifs, transfusion, gavages du fait de la dysphagie, et pendant la dernière semaine, sulfamides.

Examens de laboratoire : LCR, le nombre des cellules monta de 30 au 7^e jour, à 2.200 le 17^e jour, puis diminua au point que le 28^e jour il n'y en avait plus. Prédominance lymphocytaire. Albumine entre 0,15 et 0,38, sucre entre 0,46 et 0,76. Cultures et B. W. négatifs.

Sang : hémocultures négatives, B. W., sérodiagnostics pour salmonellose, brucellose, pasteurellose, tularémie, encéphalite de Saint-Louis, encéphalite équine de l'est et de l'ouest, chorioménigite lymphocytaire, négatifs.

Numération globulaire et formule leucocytaire normales si ce n'est une leucocytose à 10.000. Prélèvements pharyngés négatifs pour la diphtérie. Cuti-réaction à la tuberculine négative.

Radiographie du crâne, de la colonne cervicale, des os longs, du thorax, normales.

PREUVE DE LA TOXOPLASMOSE : Test de neutralisation pratiqué sur le sang prélevé après la mort, positif.

AUTOPSIE : Elle fut pratiquée une heure après la mort, malheureusement la permission fut limitée à l'examen du crâne, du cerveau et de la moelle épinière. La pauvreté des lésions microscopiques fut également une surprise. Sur 20 coupes différentes du cerveau et de la moelle, un seul foyer pathologique fut trouvé. Et l'examen de plus de 100 coupes faites en différents endroits du système central révélèrent 12 foyers pathologiques. Le foyer pathologique apparaît au petit grossissement comme une aire nécrotique et criblée infiltrée d'un nombre variable de cellules irrégulières à noyaux pycnotiques, occasionnellement un vaisseau était adjacent et était entouré d'une rangée de cellules rondes, mais ceci n'était pas fréquent. L'examen de ces foyers au gros grossissement ne permettait pas de montrer avec certitude des toxoplasmes.

Une seule fois, un groupe de 4 organismes ressemblant aux toxoplasmes a été trouvé dans le voisinage d'un tel foyer. Ces foyers pathologiques étaient disséminés à travers le système nerveux et étaient notés dans le cortex, dans le thalamus droit, dans les corps striés, dans les noyaux de la protubérance et dans la moelle cervicale. Bien que quelques-uns de ces foyers contenaient des formes isolées qu'on pouvait suspecter être des toxoplasmes, aucun pseudokyste ne peut être trouvé nulle part dans le système nerveux. En plus de ces foyers nécrotiques, les méninges étaient épaissies et hyperplasiées par endroit, pauvrement infiltrées par des mononucléaires et des cellules polynucléaires, rarement un vaisseau d'un sillon cortical était infiltré de cellules rondes. Plus souvent, les cellules nerveuses et spécialement celles de la moelle épinière montraient une chromatolyse, les plexus choroïdes n'étaient pas modifiés, il est à noter que le caractère et la distribution de ces lésions sont identiques à celles trouvées chez la souris et le rat après une infection par voie périphérique. Le diagnostic d'encéphalite toxoplasmique ne pouvait être fait dans ce cas sans transmission à l'animal. Il est aussi remarquable combien les constatations de ce cas diffèrent des modifications macroscopiques et microscopiques observées dans les cas d'encéphalite toxoplasmique congénitale.

Inoculation aux animaux : Le tissu cérébral de ce malade a été inoculé à 8 souris par voie intracérébrale (0,03 cc.) et par voie intrapéritonéale (1 cc.) avec une suspension à 10 %, le cerveau

humain broyé centrifugé lentement. 5 sur 8 de ces souris développèrent une toxoplasmose expérimentale typique. Le 13^e jour après l'inoculation, une des souris montrait un abdomen gonflé et une ponction retira une grande quantité d'exsudat péritonéal riche en toxoplasmes intra et extra cellulaires.

L'injection intracérébrale de cet exsudat à 6 autres souris provoquèrent une encéphalite toxoplasmique fatale dans tous les cas. Chez 3 autres souris, on trouva une ascite riche en toxoplasmes, et une morte le 14^e et deux le 17^e jour. A l'autopsie, on trouva une pneumonie rouge gélatineuse, les frottis du poumon montraient un grand nombre d'organismes alors que les frottis de rate et de foie étaient peu riches. De rares pseudokystes furent trouvés dans le cerveau.

Pour écarter une toxoplasmose spontanée de la souris, du cerveau humain frais normal et du sang prélevé par ponction cardiaque furent inoculés à des lots de cinq souris, 26 jours plus tard elles furent sacrifiées, aucun toxoplasme ne put être mis en évidence, on fit encore trois passages sans succès. On vérifia aussi un lot de 200 souris sans davantage de succès. Il ne pouvait donc pas s'agir dans ce cas, où 5 souris sur 8 moururent de toxoplasmose d'une infection spontanée. Une partie du cerveau humain avait été conservé dans de la glycérine tamponnée à 50 % et gardé à la glacière pendant 13 jours. La suspension a été inoculée à 6 souris, mais on ne put pas isoler de toxoplasmes, les toxoplasmes ne peuvent donc se conserver dans les tissus glycerinés.

CAS N° 13.

OBSERVATION DE SABIN (1941).

Encéphalite atypique ayant duré 9 jours, avec température à 38°, adénopathies, leucocytose sanguine, réaction cellulaire du LCR, crises convulsives, suivie de guérison, inoculation positive du LCR au cobaye, test de neutralisation négatif.

Histoire clinique : Enfant WBD, garçon blanc, âgé de 8 ans, qui est né et qui a vécu dans l'ouest de la Virginie. Il a toujours joui d'une excellente santé jusqu'au 12 octobre 1939, date à laquelle il se plaint de maux de tête. Il fut renvoyé de l'école par son professeur, parce qu'il le trouvait abattu et qu'il vomissait. Il se mit au lit pendant 4 jours et tous les signes disparurent, mais le 16 octobre, quand il voulut se relever, les maux de tête réapparurent de même que les vomissements. Deux jours après les céphalées étaient si intenses, qu'on hospitalisa l'enfant.

Examens : A l'entrée, garçon en bon état général, présentant des céphalées frontales et une température à 38°, des ganglions hypertrophiés dans les régions cervicales et inguinales. Par ailleurs,

l'examen fut entièrement négatif, en particulier, l'examen neurologique qui ne montra ni rigidité de la nuque, ni modification des réflexes ; le fond d'œil était normal.

Examen de laboratoire : Une ponction lombaire pratiquée le 19 octobre donna un LCR clair avec 200 cellules (lymphocytes) 0,45 d'albumine, 0,59 de sucre, 6,85 de chlorures. Cultures stériles.

Numération globulaire normale sauf une leucocytose à 20.800, formule leucocytaire normale. Hémocultures négatives. Sérodiagnostics pour l'encéphalite de Saint Louis, encéphalite équine de l'est et de l'ouest, chorioméningite lymphocytaire, négatifs.

Test à la tuberculine négatif.

Radiographie du crâne, des os de la main, du poignet ne montrèrent rien d'anormal.

Séjour à l'hôpital : Le 20 octobre, à 5 heures, le malade est pris de convulsions généralisées avec déviation des yeux et nystagmus vers la gauche, les pupilles sont en myosis et ne réagissent pas à la lumière. Cet épisode convulsif dure deux minutes, puis d'autres épisodes surviennent, l'enfant devint alors cyanosé et des secousses apparaissent au niveau de la paupière droite, du front, de la mâchoire, du bras, de la main et du pied gauche qui persistent pendant une heure et demie environ. L'enfant est alors confus et agité.

Le lendemain, après une nuit mouvementée, il était calme et son état semblait s'être considérablement amélioré. Le soir, il réclamait un journal. Ce jour-là, une seconde ponction lombaire ramena un LCR clair avec 300 lymphocytes, 0,35 d'albumine, 0,62 de sucre, 6,80 de chlorures. Une partie de ce liquide est utilisé pour inoculer l'animal.

Le 22 octobre, l'enfant paraissait entièrement guéri, il était vif, enjoué et mangeait bien. Un mois après, il allait bien et ne présentait aucune séquelle.

PREUVES DE LA TOXOPLASMOSE : Dix semaines après le début de la maladie, le test de neutralisation était négatif et avec la souche WBD et avec la souche RH.

Inoculation aux animaux : Le liquide céphalo rachidien fut inoculé par voie intra-cérébrale et intra-péritonéale à 2 cobayes et 6 souris. Comme une infection toxoplasmique n'était pas suspectée, les souris furent écartées quand elles atteignirent en bonne santé la 5^e semaine. Entre la 5^e et la 6^e semaine, les 2 cobayes moururent à un jour d'intervalle et des toxoplasmes furent isolés par passage à un autre cobaye, l'exsudat péritonéal et des viscères d'un cobaye du second passage, montrait le 10^e jour un grand nombre d'organismes qui furent inoculés par voies intra-cérébrale et intra-péritonéale à 2 cobayes et 6 souris et par voie intra-dermique à 2 lapins. Les 6 souris se portèrent bien pendant 4 semaines,

un passage de leur cerveau et de leurs viscères à 5 autres souris produit une toxoplasmose fatale chez toutes du 4^e au 7^e jour. Les passages suivants par voie intra-cérébrale donnèrent régulièrement la mort aux souris entre le 4^e et le 5^e jour ; l'un des 2 cobayes mourut le 21^e jour, d'une toxoplasmose généralisée, l'autre se portait bien à la fin de la 4^e semaine, date à laquelle il fut sacrifié. Leurs cerveaux servirent à inoculer 6 souris et 2 cobayes. Les souris se portèrent bien, mais les 2 cobayes moururent d'une toxoplasmose généralisée, l'un le 12^e, l'autre le 24^e jour. Les 2 lapins firent des lésions cutanées nécrotiques typiques, de la fièvre, mais un seul mourut de toxoplasmose alors que l'autre guérit et développa une immunité solide, à la réinoculation d'une souche plus virulente et obligatoirement fatale (souche R.H. cas 12).

Il est évident que la souche WBD est peu virulente pour la souris, et possède une virulence bien moindre pour le cobaye et le lapin que la souche RH. Les souches WBD et RH furent trouvées immunologiquement identiques.

CAS N° 14.

OBSERVATION DE GUIMARAES (1943).

Il s'agit d'un jeune noir de 18 ans, entré à l'hôpital Chagas, le 15 avril 1941, venant d'une zone rurale. La maladie dura 17 jours. Elle se caractérisait par l'association de fièvre, de céphalée, de dissociation du pouls et de la température, avec raideur de la nuque, dyspnée, dysphalie, monocytose sanguine, et se termina par la mort.

A l'autopsie, lésions très diffuses (Encéphale, péricarde, foie, rate, reins, poumon droit).

L'examen microscopique montra l'existence d'une méningo-encéphalomyélite, l'inflammation accompagnée ou non de nécrose siégeant à la fois sur la substance blanche et la substance grise. On trouve des granulomes miliaires disséminés dans le tissu nerveux, avoisinant les vaisseaux. On constate aussi l'existence d'une myocardite ressemblant à celle décrite par Chagas dans la maladie qui porte son nom. Des foyers de nécrose inflammatoire existaient aussi dans le foie et l'hypophyse. Dans le poumon, l'épithélium alvéolaire était tumescent.

Les parasites apparaissent dans l'encéphale, soit libres, isolés, soit en petit nombre, inclus dans le protoplasme des polynucléaires et des macrophages, organisés en pseudokystes ; il apparaissent généralement comme des corpuscules falciformes, parfois aussi ovales ou fusiformes (dimensions 4 à 5 μ $\times$ 1 à 1,5 μ). Le protoplasme était coloré en bleu par la méthode de Giemsa, le

noyau en violet par la même méthode ; les formes binuclées représentaient les parasites en voie de multiplication par division longitudinale ; les pseudokystes avaient de 6,5 à 40 μ de diamètre, le nombre des parasites contenus dans les pseudokystes était variable de quelques-uns à plusieurs centaines. Dans l'encéphale, les pseudokystes ne dépassaient pas 30 μ de diamètre, ils étaient ronds ou ovales ; dans le myocarde, ils atteignaient 90 μ et rappelaient la forme *Leishmania* du *Trypanosma* *Cruzi*.

CAS N° 15.

OBSERVATION DE ROBINSON (1947).

Fille de 9 ans. Céphalées et fièvre élevée pendant 14 jours. Au 10^e jour après le début, trouble neurologique ; abolition des réflexes abdominaux, patellaires et achilléens, signes de Kernig et de Babinski. Strabisme convergent léger. Nystagmus, réflexes photomoteurs lents, chorioretinite.

Liquide céphalo-rachidien : présence de toxoplasmes à 3 ponctions lombaires successives, avec coagulation en masse.

Déferescence après 24 heures de Sulfathiazol. Reprise de la fièvre après arrêt des sulfamides. Pénicilline sans succès. Reprise du traitement au bout de 12 jours par Sulfathiazol, et émétine. Nouvelle déferescence. Rechute après un arrêt de 9 ans. Guérison après 6 jours de reprise de traitement. Le strabisme et le nystagmus, le signe de Kernig ont disparu après 6 jours de traitement. La chorioretinite était guérie un mois après le début de la maladie.

CAS N° 16.

OBSERVATIONS DE MME CHEVREL ET PICOT (1948). RAPPORTÉE PAR DUBOIS.

Fille de 15 ans. Séjour à la campagne pour suspicion de primo infection tuberculeuse. Début brusque 22 jours après l'arrivée dans une ferme : fièvre à 39°, pouls dissocié, somnolence, aspect thyphoïde, céphalées, rachialgies, hyperesthésie cutanée, raideur de la nuque ; constipation, pas de vomissements.

Cinq jours après le début ; L. C. R. clair, 272 éléments (prédominance des lymphocytes), albumine 0,25, pas de B.K., glucose 0,35, chlorure 6,05. Parasites sur les culots de centrifugation reconnus comme toxoplasmes par Desmonts et Sabin.

Traitement : pénicilline, streptomycine, stovarsol.

8 jours après le début ; L.C.R. : 150 lymphocytes, quelques polynucléaires, albumine 1,25, glucose 0,30, chlorures 6,72. Les parasites ne sont pas retrouvés.

Coma 14 jours après le début. Inégalité pupillaire, myosis, ptosis gauche, paralysie du voile, incontinence sphinctérienne, troubles respiratoires. Mort dans une hyperthermie après 16 jours de maladie.

Séro diagnostic thyphoïde négatif. Opposition à l'autopsie.

OBSERVATIONS DE HORST EN HANN (1952).

CAS N° 17.

Femme de 45 ans qui vient pour un syndrome encéphalitique et qui se compliquera de signes méningés.

Liquide céphalo-rachidien 20 cellules au mm³, présence de toxoplasmes. Décès malgré un traitement à l'auréomycine et aux sulfamides.

EEG : sur un rythme de base à 8-10 c/s on observe des ondes lentes delta à 3 c/s dans les 2 régions frontales.

Autopsie : encéphalite avec inflammation ancienne, diffuse dans l'hémisphère gauche surtout au contact de la paroi ventriculaire. Présence de pseudokystes bourrés de toxoplasmes sur les coupes du cerveau et de la rate.

CAS N° 18.

Malade de 42 ans qui présente une méningo-encéphalite avec une hémiparésie spatique droite, passagère.

E.E.G. : On observe après 3 minutes d'hyperpnée des ondes lentes delta à 3-7 cycles seconde dans les régions fronto-temporo-occipitale gauches.

PREUVE DE LA TOXOPLASMOSE : Test tinctorial d'abord négatif puis positif à 1/72 et découverte de toxoplasmes dans le liquide céphalo-rachidien.

CAS N° 19.

Femme de 38 ans qui a présenté une toxoplasmose acquise ancienne au moins 19 ans auparavant avec des lésions diencéphaliques (poids 141 kilos).

E.E.G. : sur un rythme alpha micro-volté à 8-12 c/s apparaissent des ralentissements à 2-7 c/s dans les régions frontales et occipitales.

PREUVE DE LA TOXOPLASMOSE : Test tinctorial positif à 1/144. La malade a présenté 2 fausses couches et a donné naissance à 4 enfants atteints de toxoplasmose congénitale.

CAS N° 20.

OBSERVATIONS DE CÉRABOLINI (non publiée). RAPPORTÉE PAR CAGLIÉRI (1952).

Jeune femme présentant depuis peu de temps des maux de tête continuels, un syndrome neurasthénique. Apparition périodique de fièvre et d'éruption cutanée.

Examen : chorioretinite caractéristique, calcifications intracrâniennes ; foyer épileptogène à l'E.E.G. ; toxoplasmes dans le liquide céphalo-rachidien ; sérologie toxoplasmique positive.

CAS N° 21.

OBSERVATION DE MIDDENDORF (1952).

Fillette de 9 ans, méningite, température à 38°. Dans le L.C.R. il existe 218 éléments et 0,50 d'albumine. Œdème de la papille au F.O. Dysrythmie lente à l'E.E.G. Test tinctorial positif à 1/144.

Il s'agit d'une petite fille de 9 ans qui avait l'habitude de jouer avec des animaux. Elle tombe en avril 1951, au début, elle se plaint de maux de tête, de vomissements et de douleur abdominale, puis apparaissent des signes de méningite avec signes de Kernig et de Brudzinski. Les réflexes tendineux sont très vifs, les examens cliniques et radiologiques du cœur, poumon et abdomen sont négatifs.

Examens de laboratoire : La vitesse de sédimentation est à 70 mm., la numération globulaire est sensiblement normale à part une légère anémie, la formule leucocytaire est normale avec une éosinophilie à 8 % ; les urines sont normales, la réaction de Bordet-Wassermann dans le sang et le liquide céphalo-rachidien est négative. La cuti-réaction à la tuberculine est négative. Dans le liquide céphalo-rachidien on trouve une réaction cellulaire avec 218 éléments au mm³, une albumine à 0,50, sucre à 0,80. Les cultures du liquide céphalo-rachidien restèrent stériles. Le séro-diagnostic pour la léptospirose a été négatif. L'examen oculaire montre qu'il existe au fond d'œil un œdème de la papille des 2 côtés, de 3 à 4 dioptries. La radiographie du crâne montre des impressions digitales. L'électroencéphalogramme montre des signes anormaux : dysrythmie lente, diffuse, comme on en voit dans l'encéphalite et l'hypertension intra-crânienne. La température a été pendant toute la maladie entre 37°5 et 38°5.

L'état s'améliora par des injections intraveineuses de sérum glucosé. L'enfant, 3 semaines après, présentait encore une température subfébrile inchangée. La vitesse de sédimentation était à 35 mm. La réaction cellulaire du liquide céphalo-rachidien à 142

éléments au mm³. Quatre semaines après l'examen du fond d'œil était normal et l'E.E.G. montrait seulement une légère dysrythmie avec quelques signes de focalisation occipitale.

Huit semaines après, des examens de contrôle montrent dans le liquide céphalo-rachidien aucune réaction cellulaire et un taux d'albumine normale. Les réflexes tendineux étaient un peu plus vifs à gauche, la vitesse de sédimentation était normale de même que l'examen du fond d'œil, et la radiographie crânienne. L'E.E.G. s'était très nettement amélioré.

PREUVE DE LA TOXOPLASMOSE : test tinctorial positif à 1/144. Sept mois après le début de la maladie, il est encore positif au même taux.

Il n'a pas été possible de découvrir des toxoplasmes dans le liquide céphalo-rachidien.

CAS N° 22.

OBSERVATIONS DE DREXLER (1952).

Homme de 37 ans qui a présenté une méningite séreuse en 1946, avec rechute en 1950 et 1951, avec maux de tête, fièvre à 38°. Le L.C.R. : 304 cellules, prédominance des lymphocytes, augmentation de l'albumine, réaction de Pandy positive. Test sérologique pour la Q. Fever, agglutinines froides, test pour la leptospirose négatif, Takata négatif.

Ponction sternale, découverte d'un toxoplasme extra-cellulaire typique.

PREUVE DE LA TOXOPLASMOSE : Premier test négatif.

Deuxième test 14 jours plus tard, positif à 1/4 ; test intradermique à la toxoplasmine très positif.

OBSERVATIONS DE WOLLHEIM (1952).

CAS N° 23 A 37.

L'auteur rapporte 14 cas de toxoplasmose acquise de l'adulte déjà rapportées par Franke et Horst. N'ayant pu avoir la communication intégrale de ces articles, nous n'en publions qu'un extrait.

Il s'agissait d'adultes présentant :

1° des manifestations du système nerveux central (Méningites, encéphalomyélite, encéphalite) ;

2° des manifestations cutanées : à la période fébrile du début exanthème papuleux rappelant celui des rickettsioses, plus tard infiltrats périvasculaires ressemblant à l'érythème noueux ;

3° des manifestations pulmonaires, pneumonie interstitielle par infiltration éosinophile péri-alvéolaire ;

4° des manifestations oculaires choroidite, chorioretinite, hémianopsie, trouble du vitré ;

5° des troubles antéro-colitiques.

La preuve de la toxoplasmose fut faite par la découverte du toxoplasme lui-même, soit dans le liquide céphalo-rachidien (14 fois), soit dans le sérum des papules cutanées (2 fois), soit sur des frottis de sang (2 fois), soit à l'autopsie dans un foyer inflammatoire du cerveau et de la rate (une fois).

Les tests tinctoriaux de ces différents malades furent positifs à des taux supérieurs à 1/36.

Au point de vue thérapeutique, échec de la pénicilline, streptomycine et auréomycine. Les sulfamides à fortes doses semblent avoir eu un effet favorable.

III. — FORMES GANGLIONNAIRES

Voici 11 observations de la forme ganglionnaire pure de la toxoplasmose acquise. (38-48).

CAS N° 38.

OBSERVATIONS DE GARD ET MAGNUSSON (1951).

Jeune femme de 23 ans. Angine fébrile. Adénopathies. Lymphocytose. Biopsie ganglionnaire. Grossesse normale. Accouchement d'un enfant sain. Tests sérologiques de plus en plus positifs chez la mère ; positif, puis négatif chez l'enfant.

Il s'agit d'une malade de 23 ans, mariée depuis 4 ans, Elle et son mari ont toujours joui d'une bonne santé ainsi que leur fils de 3 ans.

Le 24 juin 1949, elle se sent lasse, puis présente une angine et une température à 38°2 avec des frissons. Il apparaît dans les jours suivants une douleur dans la nuque, dans le dos, et dans l'angle sous-angulo-maxillaire. Quatre jours après, elle se sent mieux, la température est à 37° et elle se lève.

En juillet 1949, l'examen montre un état général satisfaisant, une température à 37°4. Des deux côtés de la nuque existent des ganglions mobiles, légèrement douloureux, de la grosseur d'une fève. Il y en a d'autres de la grosseur d'une noisette dans l'angle sous-maxillaire droit. L'examen de la bouche et de la gorge, de même que le reste de l'examen clinique est négatif.

Fin juillet 1949, apparaissent dans les creux axillaires et inguinaux quelques ganglions gros comme des fèves. Ceux de la nuque sont inchangés.

Les examens de laboratoire montrent : Numération globulaire normale ; formule leucocytaire, légère lymphocytose à 46 %.

Vitesse de sédimentation légèrement accélérée.

Fin août 1949, la malade est enceinte, ses dernières règles datant du 6 juin, environ deux semaines avant le début de sa maladie. La grossesse est normale, mais une intradermo-réaction à la toxoplasmine pratiquée systématiquement donne une réaction très positive.

Le test tinctorial est lui aussi positif à 1/50.

Devant ces résultats, faisant soupçonner une toxoplasmose, une préparation histologique de la biopsie ganglionnaire pratiquée le 10 août 1949 est montrée au Docteur Wahlgren : la structure du ganglion est normale ; les follicules ont des centres germinatifs larges et bien délimités ; les sinus contiennent des îlots inflammatoires au milieu desquels on observe des leucocytes éosinophiles et des plasmocytes. Par endroits, les cellules endothéliales sont hyperplasiées. Disséminés dans les cellules, on observe de petits corpuscules colorés en bleu par l'hématoxiline, et de la même taille que les toxoplasmes, mais il n'est pas possible de dire avec certitude si ce sont ou non de vrais toxoplasmes. La réaction inflammatoire du tissu lymphatique est identique à celle observée dans la toxoplasmose.

On suit alors la mère, puis plus tard l'enfant au point de vue sérologie toxoplasmique. En novembre 1949, le test tinctorial de la mère est positif à 1/2.000.

Fin décembre 1949, c'est-à-dire 6 mois après le début clinique, il est positif à 1/4.000.

En janvier 1950, le test tinctorial est positif à 1/1.000 et la déviation du complément est négative.

La grossesse s'est développée normalement et les adénopathies disparurent.

Le 16 mars 1950, la malade donne naissance à une fille de 3.800 grammes, en pleine santé, ne présentant aucun signe de toxoplasmose congénitale. 15 jours après sa naissance, l'enfant présentait un test tinctorial à 1/2.000. Trois mois après, il n'était plus qu'à 1/500 et 9 mois après la naissance, il était négatif. A ce moment, janvier 1951, la mère et l'enfant étaient en pleine santé. Il faut signaler que la déviation du complément qui, chez la mère, était négative deux mois avant l'accouchement, fut positive à 1/48, 15 jours après l'accouchement, avec un test tinctorial positif à 1/1.000.

CAS N° 39.

OBSERVATION DE STRÖM (1951).

Femme de 22 ans, infection de laboratoire par piqûre, clocher fébrile pendant 24 heures, 3 jours après, adénopathie axillaire, test tinctorial très positif 3 mois après.

Femme de 22 ans ayant toujours joui d'une excellente santé. Elle est employée au laboratoire de la toxoplasmose depuis juillet 1949.

Le 10 octobre 1949, elle se pique l'annulaire de la main gauche avec une aiguille infectée qui avait servie à inoculer du matériel riche en toxoplasmes dans le cerveau d'une souris.

Trois jours après un ganglion apparaît dans l'aisselle gauche ainsi qu'une douleur irradiée dans la région cubitale gauche. La température monte à 38° pendant un jour, puis est suivie d'apyrexie.

Une semaine après la malade ne présentait plus aucun symptôme, elle avait reçu 10 gr. d'Elcosine en 36 heures.

Examen : entièrement négatif au point de vue clinique trois mois après.

Examen de laboratoire en janvier 1950 montre seulement une lymphocytose à 54 %. Tous les autres examens sont négatifs : L.C.R., E.C.G., E.E.G., fond d'œil, radiographies du crâne et du thorax.

PREUVE DE LA TOXOPLASMOSE : Test tinctorial du mois de juillet, d'août, du mois de septembre, du mois d'octobre et du mois de novembre négatif.

Test tinctorial du 10 janvier 1950 positif à 1/2.000.

Intradermo-réaction à la toxoplasmine légèrement positive.

CAS N° 40.

OBSERVATION DE MAGNUSSON (1951).

Enfant de 9 ans, adénopathie de la nuque, test à la toxoplasmine positive, sérologie positive.

Il s'agit d'une enfant de 9 ans qui est adressée pour des vertiges. L'infection remonte à quelques mois. A l'examen, on trouve des ganglions indolores, fermes, dans la nuque, dans la région sous-maxillaire, les deux plis inguinaux. Le reste de l'examen est négatif. Il n'y a rien aux yeux, ni à l'examen O.R.L. La radiographie du crâne et des poumons est normale. Une ponction lombaire ramène un L.C.R. clair, il n'y a pas de réaction cellulaire, l'albumine est à 0,30.

Examen pour la toxoplasmose : Intradermo-réaction à la toxoplasmine positive. Test tinctorial positif à 1/500. Déviation du complément ; positive à 1/60.

Il faut signaler que l'infirmière qui soignait cette malade présente un subictère et une sérologie toxoplasmique positive : Test tinctorial positif à 1/250. Déviation du complément positive à 1/30. Par contre, la mère de l'enfant présente une sérologie négative.

CAS N° 41.

OBSERVATIONS DE LANDAU (1951).

Enfant de 9 ans, adénopathie. Température subfébrile. Sérologie toxoplasmique positive. Biopsie ganglionnaire.

Il s'agit d'une petite fille de 9 ans qui présente, le 7 novembre 1950, des adénopathies au niveau du cou et de l'aisselle droite. L'interrogatoire apprend qu'elle présente quelques semaines auparavant de la fièvre accompagnée de quelques signes généraux minimes. La température ne dura que quelques jours. *A l'examen*, on trouve :

Un bon état général. Des adénopathies des deux côtés du cou dans le creux axillaire droit, dans les creux inguinaux. Il s'agit de petits ganglions bien délimités, assez durs, de la taille d'une noisette ou d'une amande, mobiles, quelquefois douloureux. L'examen du cœur et des poumons est négatif. La gorge est légèrement rouge.

Examens de laboratoire : Numération globulaire normale, si ce n'est une légère leucocytose (9.200 G.B.).

Formule leucocytaire : lymphocytose à 58,5 % et éosinophilie à 10 %. Vitesse de sédimentation normale. Cuti-réaction à la tuberculine négative.

Examens pour la toxoplasmose : Au 23^e jour de la maladie, test tinctorial positif à 1/4.000. Au 104^e jour de la maladie, test tinctorial à 1/4.000. Au 47^e jour de la maladie, *biopsie* du plus gros ganglion de l'aisselle droite :

La structure du ganglion est intacte. Il existe de nombreuses images de phagocytose avec nombreux débris nucléaires irréguliers. Hyperplasie réticulaire avec rares plasmocytes et éosinophiles. Il existe quelques cellules du type mastzellen granuleuses et basophiles. On ne voit aucun toxoplasme typique. Il n'y a pas d'autres organismes microbiens. Il n'y a pas de signe de tumeur maligne, ni de spécificité.

Il faut noter que la source de contamination est inconnue, sinon que l'enfant joue souvent avec un chien malade depuis longtemps.

Par ailleurs, 8 jours après le début clinique de la maladie de cette enfant, sa sœur tombe malade et présente une température à 39° pendant quelques jours. Il existe aussi quelques ganglions au niveau du cou et le test tinctorial est positif à 1/250.

CAS N° 42.

OBSERVATION DE SIIM (1951).

Fillette de 3 ans. Coryza, toux sèche, adénopathie, lymphocytose. Paul et Bunnell négatif. Réaction pour la toxoplasmose très positive.

Il s'agit d'une fillette de 3 ans qui présenta en même temps que son frère (cas n° 9) un coryza séreux avec une toux sèche. Il n'y eut pas de température, l'état général ne fut pas atteint, l'appétit resta bon. Il n'y eut ni céphalée, ni signes oculaires, ni douleur articulaire. L'examen montra des adénopathies généralisées, non douloureuses dans les régions sous-maxillaires, sterno-cleido-mastoïdiennes, axillaires et inguinales. Pas d'exanthème. Foie et rate normaux. Radiographie du crâne et des poumons normaux. Electrocardiogramme normal. Examen du fond d'œil : pas de chorio-rétinite.

Examens de laboratoire : Leucocytose à 9.000 ; éosinophilie à 3 % ; lymphocytose qui a varié de 48,5 % à 59,5 %.

Bordet Wasserman négatif.

Paul et Bunnell négatif.

Taux d'antistreptolysine à 1/250.

PREUVES DE LA TOXOPLASMOSE : Premier examen, test tinctorial à 1/800. Déviation du complément à 1/128.

13 jours après, test tinctorial à 1/2.000. Déviation du complément à 1/128.

Au 43^e jour, test tinctorial à 1/6.250. Déviation du complément à 1/128.

CAS N° 43.

OBSERVATION DE SIIM (1951).

Adénopathies généralisées, sans signes généraux. Tests pour la toxoplasmose très positifs.

Garçon de 15 ans, atteint de maladie de LITTLE par ailleurs, il est en bonne santé.

En même temps que ses compagnons de jeux (cas n° 9 et 42) il présente des adénopathies généralisées axillaires et inguinales.

Examens de laboratoire : Leucocytose à 7.500, lymphocytose à 56 %.

Bordet Wasserman négatif.

Paul et Bunnell négatif.

Taux d'antistreptolysine négatif.

PREUVES DE LA TOXOPLASMOSE : Au 13^e jour, test tinctorial 1/3.350. Déviation du complément 1/128.

Au 45^e jour, test tinctorial à 1/6.250. Déviation du complément à 1/64.

CAS N° 44.

OBSERVATION DE SIIM (1951).

Fillette de 8 ans, asthénie, coryza, toux, diarrhée muqueuse. Température à 40°. Angine rouge. Adénopathies multiples. Leucocytose avec lymphocytose. Paul et Bunnell négatif. Réaction sérologique pour la toxoplasmose très positive.

Il s'agit d'une fillette de 8 ans, qui a toujours été en bonne santé. Au mois d'octobre 1950, elle présente de la lassitude, un coryza séreux et une toux sèche. Six jours après, elle présente 10 selles diarrhéiques par jour, il n'y a pas de sang dans les matières. 12 jours après, la température monte à 42°2. Il n'existe ni céphalée, ni signes oculaires, ni signes neurologiques, ni signes articulaires, ni signes urinaires.

A l'examen, enfant pâle, dénutrie. Il n'y a ni exanthème, ni ictère. La gorge est très rouge. Il y a des ganglions de la taille d'une noisette qui ne sont pas douloureux, au niveau de la nuque, des aisselles, des plis inguinaux. L'examen du fond d'œil ne montre pas de chorioretinite. Le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume. L'auscultation pulmonaire fait entendre de petits râles secs, les réflexes tendineux sont normaux, mais il existe une rigidité douloureuse du tronc, sans rigidité de la nuque. La radiographie pulmonaire montre une infiltration irrégulière et un épanchement pleural à droite. Grosse adénopathie du hile droit. Au niveau du hile gauche, il existe de petites calcifications. La radiographie du crâne est normale.

Examens de laboratoire : Numération globulaire normale pour les globules rouges.

Leucocytose à 16.200.

La formule leucocytaire montre une lymphocytose qui atteint 50 % et une éosinophilie qui monte à 11 %.

La vitesse de sédimentation est normale.

La cuti-réaction à la tuberculine est négative.

Le liquide céphalo-rachidien est normal.
Bordet-Wasserman négatif.
Paul et Bunnell négatif trois fois de suite.
Taux d'antistreptolysine normal.
Pas d'agglutinines froides.
Le test d'agglutination lyse pour la leptospirose est négatif.
Réaction de Widal négative.
Test pour les salmonelloses est négatif.

PREUVES DE LA TOXOPLASMOSE :

Au 28^e jour de la maladie, test tinctorial à 1/5.000.

Déviatiou du complément à 1/128.

Au 45^e jour, test tinctorial à 1/6.250.

Déviatiou du complément à 1/128.

Au 3^e mois, test tinctorial à 1/2.250.

Déviatiou du complément à 1/64.

Evolution de la maladie : La température avait duré trois jours à 39°, puis avait été normale. La toux avait duré huit jours ; les selles se sont rapidement améliorées, mais la convalescence a été longue, marquée surtout par une grande asthénie et l'adénopathie a persisté pendant plus de quatre mois.

Epidémiologie : Cette enfant a toujours vécu à Copenhague, mais vacances au mois de juillet dans une ferme. Elle n'a pas été piquée par des insectes. Un frère et une sœur sont restés indemnes, tandis qu'un frère de 5 ans a présenté le même genre de maladie qui est rapportée dans le cas suivant.

CAS N° 45.

OBSERVATION DE SIIM (1951).

Garçon de 6 ans, frère de la malade précédente, coryza, adénopathie, leucocytose, Paul et Bunnell négatif ; sérologie toxoplasmique très positive.

Il s'agit d'un garçon de 6 ans qui présenta le 16 novembre 1950 un coryza séreux. Il ne présenta ni température, ni céphalées, ni toux, ni signes oculaires ; il ne présenta pas d'exanthème ni de diarrhée, ni de douleurs dans la fosse iliaque gauche, ni de douleurs articulaires. Il ne se plaignit d'aucune piqure d'insecte.

Examen : On trouve des ganglions axillaires, inguinaux et sous-maxillaires. Les radiographies du crâne et du poumon sont négatives. L'examen du fond d'œil est normal. Le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume. Aucun signe neurologique.

Examens de laboratoire : Leucocytose à 11.900 ; éosinophilie à 4 % ; lymphocytose à 38 %.

Vitesse de sédimentation normale.
Bordet-Wasserman négatif.
Paul et Bunnell négatif.

PREUVES DE LA TOXOPLASMOSE :

1^{er} examen, test tinctorial 1/2.500.
Déviation du complément positive à 1/128.
75 jours après, test tinctorial 1/1.250.
Déviation du complément 1/128.

CAS N° 46.

OBSERVATION DE SIIM (1951).

Garçon de 9 ans, douleurs dans la fosse iliaque gauche, adénopathie, température subfébrile, sérologie toxoplasmique très positive.

Il s'agit d'un garçon de 9 ans qui jouit toujours d'une bonne santé jusqu'en octobre 1950. A ce moment, il se plaint d'une fatigue générale, perdit le goût à jouer, anorexie et douleurs dans la fosse iliaque gauche, sous forme de piquûre.

Au début du mois de novembre la température monte à 39° 6 et il est hospitalisé.

A l'examen, enfant pâle, dénutri, dont la température est redescendue à 38°. Il existe quelques ganglions sous-maxillaires, axillaires et inguinaux. Il n'y a ni exanthème, ni ictère. L'examen de la gorge est normal. Le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume. L'examen neurologique est négatif. La radiographie du crâne est normale. A la radiographie pulmonaire on trouve des adénopathies hilaires bilatérales, qu'on ne retrouvera pas sur une radiographie pratiquée trois mois plus tard. L'examen du fond d'œil est négatif.

Examens de laboratoire : Numération globulaire et formule leucocytaire normales. La vitesse de sédimentation est très augmentée au début de l'affection, V.S. = 100 mm., qui se régularise deux mois après. Les autres tests sérologiques, B.W., Paul et Bunnell, sont négatifs.

PREUVES DE LA TOXOPLASMOSE :

15 jours après le début fébrile, test tinctorial à 1/6.250.
3 semaines après le début, test tinctorial à 1/6.250.
Déviation du complément 1/64.
2 mois après le début, test tinctorial à 1/1.250.
Déviation du complément 1/64.

Epidémiologie : L'enfant a toujours vécu à Copenhague. Il

faut signaler que le chat de la famille a un test tinctorial négatif. La mère et les trois frères et sœurs ont aussi des tests pour la toxoplasmose négatifs.

CAS N° 47.

OBSERVATION DE SIIM (1951).

Jeune femme de 20 ans, adénopathies, asthénie. Sérologie toxoplasmique très positive.

Il s'agit d'une jeune femme non mariée qui a toujours joui d'une excellente santé. Le 15 octobre 1950 apparaissent des ganglions dans l'aisselle, puis fin novembre d'autres ganglions apparaissent dans la région sous-angulo-maxillaire. A ce moment la malade se plaint de fatigue générale et de nausées. Les règles sont normales.

A l'examen, on trouve d'assez gros ganglions dans les deux creux axillaires. Le reste de l'examen est complètement négatif.

Examens de laboratoire : Numération globulaire et formule leucocytaire normales. Vitesse de sédimentation normale.

PREUVES DE LA TOXOPLASMOSE :

40 jours après l'apparition des ganglions axillaires, test tinctorial à 1/1.250.

Déviatiou du complément 1/32.

50 jours après le début clinique, test tinctorial 1/1.250.

Déviatiou du complément 1/64.

3 mois après le début clinique, test tinctorial 1/6.250.

Déviatiou du complément 1/128.

10 jours après le dernier examen, test tinctorial à 1/1.250.

Déviatiou du complément 1/128.

Epidémiologie : La malade a toujours vécu loin de tout contact avec des animaux domestiques. Elle ne s'est pas plainte de piqûre d'insecte, bien qu'il y eût beaucoup de moustiques dans dans la localité où elle habite. La mère de la malade a une sérologie toxoplasmique négative.

CAS N° 48.

OBSERVATION DE SIIM (1952).

Jeune femme de 21 ans, qui fut hospitalisée une première fois avec un diagnostic de mononucléose infectieuse. Deux mois après, réhospitalisation pour arthralgie, température subfébrile, adénopathies, lymphocytose. Paul et Bunnell négatif. Sérologie toxoplasmique douteuse.

Un an après, réhospitalisation pour amygdalite, adénopathies, lymphocytose. Paul et Bunnell négatif. Biopsie ganglionnaire : hyperplasie des cellules réticulaires. Sérologie toxoplasmique très positive.

Premier séjour du 20 mai au 10 juin 1950. Il s'agit d'une malade de 21 ans qui présente tous les signes cliniques, hématologiques et sérologiques, d'une mononucléose infectieuse.

A l'examen il existait une température subfébrile, une gorge rouge, des ganglions douloureux de la taille d'une noisette au niveau de la nuque et des deux creux axillaires. La rate est palpable et le foie normal.

La formule sanguine montre une lymphocytose à 65 % avec 9.800 globules blancs. La réaction de Paul et Bunnell pratiquée le 22 mai est positive à 1/28, il n'y a pas d'absorption avec l'émulsion de reins de cobaye, mais l'absorption est totale avec l'émulsion de globules rouges de mouton. Tous les autres examens sérologiques suivants sont négatifs : Bordet-Wasserman, taux d'antistreptolysine, test de Mac Lagan, indice de Meulengracht. Une ponction lombaire ramène un liquide céphalo-rachidien clair, sans réaction cellulaire et dont le taux d'albumine est normal.

Deuxième séjour du 11 août au 1^{er} septembre 1950. La malade entre de nouveau à l'hôpital pour des arthralgies diffuses, une température subfébrile à 38°, qui dura pendant 5 jours.

A l'examen, les articulations ne sont ni gonflées, ni rouges ; pas de limitation des mouvements, et les arthralgies prédominent surtout au niveau des doigts, des poignets et dans les épaules. L'examen clinique est entièrement négatif. Il n'y a pas d'ictère, pas d'exanthème, la gorge est normale. L'examen pulmonaire et neurologique, oculaire, sont négatifs.

Le 28 août, apparaît au niveau de la joue gauche et au devant de l'oreille un léger œdème douloureux, à la palpation on découvre un petit ganglion, on en retrouve un autre dans le creux sous-claviculaire de la taille de 1 cm. 1/2 sur 2 cm. Il faut signaler qu'on a pas retrouvé d'autres ganglions dans aucun autre territoire. La numération et la formule sanguine sont normales pendant toute la première partie du mois d'août, mais le 30 août, il existe une lymphocytose à 50 %.

Les examens sérologiques suivants sont négatifs : Paul et Bunnell, le 12 et le 30 août. Le Bordet Wasserman, le taux des antistreptolysines, le test d'agglutination des streptocoques ; la réaction de Widal, les tests de la leptospirose, le taux des agglutinines froides, les hémocultures.

PREUVE DE LA TOXOPLASMOSE LE 12 AOUT : le test tinctorial est inférieur à 1/10, et la déviation du complément inférieure à 1/2.

Troisième séjour du 1^{er} mars au 25 mai 1951. Après son 2^e séjour, la malade est restée pendant 4 mois durant lesquels les arthralgies persistent.

En février 1951, épisode fébrile à 38°, 38° 5, avec coryza et amygdalite qui persistent en dépit d'un traitement sulfamidé.

A l'examen, malade pâle, non ictérique, qui présente un coryza purulent et une gorge rouge. Au niveau de la nuque, il existe de nombreux ganglions indolores, fermes, de la taille d'un pois. Il existe aussi deux ganglions de la taille d'une noix dans le creux axillaire gauche. La radiographie du crâne montre une sinusite maxillaire et ethmoïdale. Il n'y a pas de calcifications intra-cérébrales. Le reste de l'examen clinique est négatif au point de vue pulmonaire, abdominal, neurologique, oculaire.

Examens de laboratoire : La numération globulaire est normale à part une légère anémie à 3 millions 500.000 G.R. et une leucocytose à 11.200. La formule leucocytaire montre une lymphocytose à 48 % avec prédominance des grands lymphocytes.

Les réactions sérologiques suivantes sont négatives : Paul et Bunnell, le 5 et le 25 mars : le Bordet Wasserman, les agglutinines froides, les tests de Takata et Mac Lagan.

Examens pour la toxoplasmose :

1° *Biopsie ganglionnaire :* le 4 avril 1951, un ganglion du creux axillaire gauche est prélevé. L'examen histologique montre une architecture normale. Il existe une hyperplasie prédominante dans la région précorticale, les follicules sont visibles et leur centre contient de grandes cellules pâles, à noyaux relativement gros qui se colorent plus intensément que normalement. Ces noyaux présentent quelques figures de mitose normales. Il existe aussi de nombreux macrophages dispersés contenant de petites granulations qui se colorent intensément en bleu-noir, de forme et de taille variables, toujours intra-cellulaires. Par ailleurs, il existe une hyperplasie du système réticulo-endothélial dans la médullaire, une fibrose considérable s'étendant sur toute la coupe. Les petits vaisseaux sont entourés de cellules endothéliales œdémateuses. Il n'a pas été possible d'observer des pseudokystes toxoplasmiques. Enfin, il n'y a aucun signe histologique de malignité. Les trouvailles histologiques de ce cas sont tout à fait identiques aux modifications observées dans les 16 autres cas de biopsie ganglionnaire de toxoplasmose acquise.

2°) Réactions sérologiques de la toxoplasmose :

	3 mars	14 avril	30 avril
Test tinctorial	1/1.250 (6.250)	1/1.250 (6.250)	1/1.250
Déviation du complément	1/64	1/64 (128)	1/32

A la date du 11 janvier 1952, la malade se sent tout à fait bien.

A l'examen il n'y a plus d'adénopathie ; la numération globulaire et la formule leucocytaire sont normales : le test de Mac Lagan et négatif.

A cette date, test tinctorial positif à 1/250, déviation du complément à 1/16.

IV. — FORMES OCULAIRES

Cinq observations de toxoplasmose oculaire pure acquise. (49-53).

CAS N° 49.

OBSERVATION DE ANSARI ET MINOU (1948).

Il s'agit d'une petite fille iranienne de 9 ans qui avait présenté, pendant une quinzaine de jours, une température d'allure typhique qui avait rétrocedé spontanément. Quelques mois après elle se plaint d'une conjonctivite.

A l'examen on trouve une conjonctivite granuleuse discrète et comme on soupçonne un trachome, il fut pratiqué des frottis conjonctives. On découvre alors de nombreux toxoplasmes libres et intracellulaires ainsi que de nombreuses formes en division binaires.

CAS N° 50.

OBSERVATION DE GOMPERTS (1950).

Jeune fille de 17 ans, œdème juxta-papillaire, récidence un an après. Test de neutralisation et test tinctorial positifs.

Il s'agit d'une jeune fille de 17 ans qui a toujours joui d'une santé excellente. En 1947, on constate chez elle un bouton d'œdème juxta-papillaire. L'année suivante, en 1948, un nouveau foyer sur le bord temporal. La cuti-réaction à la tuberculine et le Bordet-Wasserman furent négatifs. Un an après, de nouveaux foyers furent découverts, aussi bien dans le même œil que dans l'œil congénère. On note alors un double scotome quadrantale touchant la tache aveugle. Il s'est bien agi dans ce cas d'une choroïdite juxta-papillaire de Jensen bilatérale et à rechute, cliniquement acquise et isolée.

PREUVE DE LA TOXOPLASMOSE : Test de neutralisation et test tinctorial nettement positifs par trois fois. (Cependant les taux de dilution ne sont pas rapportés.)

CAS N° 51.

OBSERVATION DE GOMPERTS (1950).

Jeune femme de 19 ans, chorioretinite maculaire à rechute, scotome paracentral, test de la toxoplasmose positif.

Il s'agit d'une jeune femme de 19 ans. Elle est examinée :

En 1942, au point de vue ophtalmologique car elle se plaint de « tache noire » dans l'œil droit. L'examen ophtalmologique montre au niveau de l'œil droit, dans la région de la macula, une chorioretinite exsudative bordée d'un petit vaisseau de calibre irrégulier ; il existe des stries rétinienne, radiaires. Le champ visuel montre un scotome paracentral.

L'examen montre par ailleurs une numération globulaire normale, une formule leucocytaire avec 7 % d'éosinophiles. La vitesse de sédimentation est normale. La réaction de Kahn est négative. La cuti-réaction à la tuberculine est positive. La radiographie pulmonaire montre de petites calcifications hilaires.

PREUVE DE LA TOXOPLASMOSE : Test tinctorial très positif.

En 1943, la malade se plaint d'une baisse de la vue de l'œil gauche. Il n'y a pas de strabisme ; l'acuité visuelle est à 1/2 au niveau de l'œil gauche. L'examen de cet œil montre qu'il existe un trouble du vitré et au fond d'œil une petite cicatrice de chorioretinite à la périphérie du segment temporal. Il existe aussi de petites hémorragies et l'exsudat semble récent. Au niveau de l'œil droit, le vitré est clair et au fond d'œil il existe une grosse cicatrice pigmentée.

En 1947, nouvelle gêne de la vue à gauche. De ce côté, le vitré est trouble et au fond d'œil un nouveau foyer récent est vu près d'un vieux foyer de chorioretinite à la périphérie du segment temporal inférieur.

A l'œil droit, le vitré est trouble et l'on retrouve l'ancienne petite cicatrice dans la région de la macula.

Au point de vue champ visuel, il existe un scotome paracentral à droite et un scotome quadrantal à gauche.

En janvier 1949, au niveau de l'œil gauche, le vitré est trouble et il existe à nouveau un petit foyer à la périphérie du foyer précédemment cicatrisé.

CAS N° 52.

OBSERVATION DE MAGNUSSON (1951).

Choroïdite de l'œil droit, sérologie très positive.

Homme de 56 ans qui présente une conjonctivite de l'œil droit. Au fond d'œil on trouva un foyer frais de choroïdite dans le qua-

drant temporal supérieur. L'examen général fut négatif. Dix jours après le premier examen, le test tinctorial fut positif à 1/2.000, de même que l'intradermo-réaction à la toxoplasmine. Quinze jours après, le test tinctorial est toujours à 1/2.000, mais la déviation du complément est positive à 1/120. Enfin, cinq mois après le début clinique de l'affection, le test tinctorial n'est plus qu'à 1/500 et le fond d'œil montre alors un foyer de choroïdite guéri avec une pigmentation diffuse importante.

CAS N° 53.

OBSERVATION DE WISING (1952).

Femme de 32 ans. Fièvre à 39°, adénopathie, chorioretinite juxta-maculaire, lymphocytose. Sérologie toxoplasmique positive.

Jeune femme de 32 ans, toujours en excellente santé, qui tombe malade le 1^{er} mai 1951 ; température à 39-40° pendant une semaine. Adénopathies rétro-auriculaire et axillaire légèrement douloureuses.

A l'examen, on trouve un bon état général, mais des ganglions de la taille d'une fève, fermes, non douloureux, prédominent le long des deux sterno-cleido-mastoïdiens.

Examens de laboratoire : Numération normale.

Formule sanguine, neutropénie, lymphocytose à 58,5 %.

Vitesse de sédimentation 20 %.

Réaction de Paul et Bunnell négative.

Vingt-cinq jours après le début clinique, la malade est examinée pour un permis de conduire. L'examen montre qu'il existe une baisse de l'acuité visuelle de l'œil gauche avec au fond d'œil une chorioretinite juxta-maculaire aiguë. Cette chorioretinite continue à évoluer et se présente sous la forme d'un foyer diffus de la taille d'une papille, entre la papille et la macula, avec un œdème considérable des parties avoisinantes. Ces lésions du fond d'œil continuent à augmenter pendant quatre mois, puis deviennent stationnaires. Huit mois après, un œdème diffus embrasse toute la région temporale et inférieure de la macula qui est entourée d'une pigmentation bleuâtre.

Examens de laboratoire : Myélogramme : il n'a pas été vu de toxoplasme.

Tests hépatiques normaux.

TESTS POUR LA TOXOPLASMOSE :

Au 25^e jour de la maladie, test tinctorial à 1/250.

Déviation du complément négative.

Au 90^e jour de la maladie, test tinctorial à 1/1.000.

Au 120° jour de la maladie, test tinctorial à 1/4.000.

Déviatiun du complément à 1/50.

Au 150° jour de la maladie, test tinctorial à 1/2.000.

Déviatiun du complément à 1/60.

Au 7° mois, test tinctorial à 1/500.

Déviatiun du complément à 1/100.

Et 9 mois après, test tinctorial à 1/500.

Déviatiun négative.

Traitement pratiqué : Pénicilline, auréomycine, bismuth, cortisone, sans effet visible sur la choriurétinite juxta-maculaire.

V. — FORMES HEPATIQUES

Nous trouvons 4 observations de toxoplasmose acquise où l'atteinte hépatique est prédominante. (54-57).

CAS N° 54.

OBSERVATION DE WEDEKIND (1951).

Homme de 54 ans, subictère, rétinite pigmentaire péri-maculaire. L.C.R. avec réaction cellulaire et hyperalbuminose. Déviatiun du complément pour la toxoplasmose et test tinctorial positifs.

Il s'agit d'un homme de 54 ans qui présente au printemps 1950 de l'agitation, des tremblements, et un subictère.

L'examen clinique montre un malade amaigri, subictérique, dont le foie dépasse de un travers de doigt. La rate n'est pas palpable. Il existe un léger météorisme abdominal. Par ailleurs, le malade présente un tremblement des extrémités important, surtout net le matin. Par ailleurs la marche est incertaine et vacillante. L'examen neurologique est négatif, les réflexes tendineux sont vifs et symétriques.

L'examen du fond d'œil montre à gauche une rétinite pigmentaire péri-maculaire, sur la macula une tache de pigment noir avec un centre clair. A droite, rien à signaler.

Examens de laboratoire : Numération globulaire et formule leucocytaire normales. Il n'y a pas de pigments biliaires dans les

urines. Les épreuves rénales de dilution-concentration sont normales. Le transit intestinal et les cholécystographies ne montrent rien de particulier, de même que la radio du thorax.

Les tests hépatiques sont perturbés, spécialement la galactosurie provoquée et le test à l'azorubine. La bilirubinémie est à 1,2 %.

L'E.C.G. montre trois mois après l'entrée du malade un aplatissement des ondes T ; modification qui n'existait pas au début.

Le L.C.R. montre une réaction cellulaire avec 9 cellules au mm³ ; un taux d'albumine à 1,7 ; le sucre à 0,60.

Test pour la leptospirose négatif.

Bordet Wasserman négatif.

PREUVE DE LA TOXOPLASMOSE : Déviation du complément positive, test tinctorial positif à 1/72.

Le malade est mis à 6 grs d'aristamide pendant 6 jours. Exacerbation des signes neurologiques avec convulsions épileptiformes qui durent 2 minutes et sont suivies d'amnésie et d'instabilité. Puis les tremblements, le sub-ictère disparaissent, le taux de bilirubinémie se normalise. Mais le test à la galactosurie reste anormal.

CAS N° 55.

OBSERVATION DE SIIM (1952).

Homme de 29 ans. Température, ictère, céphalées, légère douleur dans l'hypocondre droit. Adénopathies, asthénie. Lymphocytose. Paul et Bunnell négatif. Biopsie ganglionnaire, inoculation du ganglion à la souris ; sérologie toxoplasmique très positive.

Il s'agit d'un homme de 29 ans qui, au mois de mars 1951, présente de la fièvre, de l'asthénie, de l'anorexie. Les urines sont sombres et la peau est ictérique. Cet épisode fébrile garde le malade au lit pendant dix jours après lesquels le malade se sent mieux, ne gardant qu'une douleur non caractéristique dans l'hypocondre droit, par intermittence. Au mois de mai, rechute. Le malade présente une température à 40° avec des frissons, des céphalées. Il n'y eut ni nausée, ni convulsion, ni trouble de la vue, ni signes neurologiques, ni douleurs articulaires. Il n'y a pas d'exanthème.

A l'examen, légère douleur à la palpation dans l'hypocondre droit. Foie et rate normaux. L'examen pulmonaire et neurologique normal. Un mois après le début clinique, apparaissent des ganglions de la taille d'un pois dans la région occipitale. On trouve aussi trois ganglions de la taille d'une noisette dans le creux axillaire droit, deux dans le creux axillaire gauche, et deux dans le creux inguinal. Ces ganglions étaient fermes et non douloureux. La température, qui avait débuté le 4 mai, persista jusqu'au

11 mai, puis tomba en lysis et redevint normale le 16 mai. Le malade sort de l'hôpital se plaignant d'une grande asthénie. Au mois d'août, les adénopathies persistent importantes, ainsi que l'asthénie.

Examens de laboratoire : Numération globulaire sensiblement normale, formule leucocytaire montre à tous les examens une lymphocytose entre 50 et 60 %. Il y a surtout des grands lymphocytes qui sont ceux rencontrés dans la mononucléose infectieuse.

Les examens sérologiques suivants sont tous négatifs : Bordet-Wasserman, Paul et Bunnell, réaction de Widal, réaction pour la leptospirose.

Le taux des antistreptolysines a été par deux fois positif à 1/250.

Parmi les tests hépatiques, le test au thymol fut positif par deux fois à la fin du mois de mai.

Enfin, une radiographie pulmonaire, pratiquée le 31 mai, montra des adénopathies hilaires probables qu'on avait pas remarquées le 12 mai.

PREUVES DE LA TOXOPLASMOSE :

1° *Inoculation à l'animal d'un ganglion* : Le 1^{er} juin fut pratiquée une biopsie ganglionnaire au niveau du creux inguinal droit. Une partie d'un ganglion est broyée dans une solution de tyrode et injectée par voie intra-cérébrale à six souris. Quatre semaines après, toutes les souris survivaient et deux autres passages ont été négatifs. On ne trouva jamais de toxoplasme dans les examens des tissus.

2° *Biopsie ganglionnaire* : Examen anatomo-pathologique : l'examen histologique montre une hyperplasie qui atteint spécialement les cellules réticulaires. Celles-ci sont de taille assez grandes, sont pâles, leurs noyaux se colorent plus intensément que les cellules réticulaires normales. Leurs noyaux montrent souvent des images de mytose, mais il n'y a pas de noyaux anormaux. Cette hyperplasie est surtout nette au niveau des centres folliculaires. A l'intérieur de certaines cellules réticulaires existent des granules bien délimités, de forme et de taille variables, soit isolés, soit en amas, qui se colorent intensément en bleu noir, mais on ne peut affirmer sur ces images qu'il s'agit de toxoplasmes ; par ailleurs, on ne voit pas de pseudokystes toxoplasmiques. On voit occasionnellement des leucocytes éosinophiles. La structure folliculaire est par ailleurs normale, il n'y a pas de signes inflammatoires en faveur d'une spécificité, ou de signes de malignité.

3° *Réactions sérologiques* :

Au début de l'affection, test tinctorial est à 1/10, et la déviation du complément à 1/2.

Vingt jours après le début, test tinctorial à 1/1.260, et déviation du complément à 1/128.

Et trois mois après le début de l'affection, test tinctorial à 1/6.250, et déviation du complément à 1/128.

Epidémiologie : Le malade était cuisinier sur un bateau, il signale qu'il n'y avait pas de rat ni de souris, mais qu'au mois d'avril, pendant une courte escale à Rotterdam, il fut piqué par des insectes, des puces ou des moustiques.

OBSERVATIONS DE KABELITZ (1952).

CAS N° 56.

Homme de 55 ans. Consulte en 1951 pour des œdèmes des jambes.

A l'examen : splénomégalie, gros foie cirrhotique et ascite. La laparoscopie et la ponction biopsie du foie confirment le diagnostic de cirrhose. Anémie avec 35 % d'hémoglobine, 1.300 globules blancs, 16.000 plaquettes. Le myélogramme montre une raréfaction des cellules mûres de tous les systèmes et une augmentation des plasmocytes. Il s'agissait donc cliniquement d'un syndrome de Banti. Le traitement consista en transfusions sanguines de 500 cc. de sang et le malade semble cliniquement guéri. Ce malade avait présenté, en 1920, une spécificité qui fut bien soignée ; le B.W. est négatif. En 1939, il eut deux ictères. En 1950, le *frottis de moelle sternale* de contrôle montre un amas d'une centaine de parasites dont la morphologie est identique à celle du Toxoplasme. Quelques mois après, la déviation du complément, d'après Westphal, est positive et le test tinctorial pratiqué par Piekarski est à 1/36.

CAS N° 57.

Homme de 62 ans qui présente, à Noël 1949, une jaunisse. Rechute ictérique peu de temps après. Hospitalisation ; on pose le diagnostic d'ictère par hépatite, nouvelle amélioration. Quatre mois après, nouvelle poussée ictérique, on pense à un ictère par rétention et à cause de l'âge du malade, à un néoplasme. Après plusieurs semaines, nouvelle rétrocession de l'ictère, mais persistance d'une cirrhose hépatique grave avec gros foie et ascite. *Ponction sternale* montre deux amas isolés d'une centaine de toxoplasmes. On ne pratiqua malheureusement pas de réactions sérologiques.

VI. — FORMES ANEMIKES DE LA TOXOPLASMOSE ACQUISE

(Observations n° 58 à 61).

CAS N° 58.

OBSERVATION DE PINKERTON ET WEINMANN (1940).

Il s'agit d'un Péruvien, âgé de 22 ans, qui est hospitalisé pour asthénie, anémie et fièvre à 39°4 remontant à une semaine. On trouve dans le sang des Bartonnellá bacilliformis. Grosse anémie à 1.000.000, leucocytose à 10.000 avec polynucléose neutrophile à 88 %. Evolution fatale en cinq jours. *Autopsie* : Toxoplasmes isolés en amas, intracellulaires et à l'intérieur, de pseudokystes dans le myocarde, les poumons, le foie, le cerveau, la peau.

OBSERVATIONS DE KABELITZ (1952).

CAS N° 59.

Femme de 41 ans qui entre pour une fièvre infectieuse. Elle se plaignait depuis longtemps de douleurs gastriques et un tubage montra une achylie, même après histamine. Pas de modification du frottis de sang. *Le myélogramme* montrait une modification des mégacaryocytes, comme on en voit dans les formes jeunes de l'anémie pernicieuse ; sur un frottis on trouva un amas de 90 toxoplasmes. La déviation du complément est positive et le test tinctorial à 1/144.

CAS N° 60.

Femme de 50 ans, antécédents familiaux de maladies gastriques. Gastrectomie vingt ans auparavant. Dix ans après, anémie pernicieuse qui guérit avec les extraits hépatiques. Revient pour un nouveau traitement, car elle souffre de brûlures de la langue et d'asthénie. Celui-ci, institué à hautes doses, agit bien. Après le traitement, *la ponction sternale* de contrôle montre un large amas de toxoplasmes. La déviation du complément est négative, mais le test tinctorial est à 1/72.

CAS N° 61.

OBSERVATION DE PELTONEN (1952).

Il s'agit d'une contamination familiale.

La mère, âgée de 31 ans, a toujours joui d'une bonne santé, a eu quatre grossesses suivies de quatre accouchements normaux. A l'occasion d'une cinquième grossesse, elle présente un accès de fièvre indéfini, une douleur dans un pied et une anémie qui ne répondit pas au traitement. A ce moment, l'intradermo-réaction à la toxoplasmine fut positive ; le test tinctorial fut positif à un taux supérieur à 1/250 et la déviation du complément fut positive à + de 1/30.

L'enfant, né de cette femme, présentait à l'âge de 18 mois un strabisme de l'œil gauche, mais il n'y avait pas de chorioidite juxta-papillaire et la radiographie du crâne est normale. La numération globulaire montrait une hémoglobine à 68 % ; des globules rouges à 3.700.000 et 8.000 globules blancs. La formule leucocytaire était anormale avec 11 éosinophiles et 69 lymphocytes. L'intradermo-réaction était positive ; le test tinctorial était positif à 1/500 et la déviation du complément positive à 1/480.

Le père de l'enfant a toujours été en bonne santé et présentait une intradermo à la toxoplasmine positive et un test tinctorial à 1/150, alors que la déviation du complément est négative.

Le reste de la famille, un fils de 9 ans, un autre de 3 ans et une fille de 5 ans, avaient des tests pour la toxoplasmose négatifs.

VII.— FORMES INAPPARENTES DE LA TOXOPLASMOSE ACQUISE

(Observations n° 62 à 70).

CAS N° 62.

OBSERVATION DE PLAUT (1946).

Jeune homme de 24 ans, atteint d'atrophie subaiguë du foie. *Autopsie* : deux foyers parasitaires dans le myocarde, l'un trapézoïde de 48 μ sur 20 μ , l'autre triangulaire de 45 μ sur 32 μ , constitué par des éléments arrondis ou ovoïdes. Aucun parasite dans les autres organes.

CAS N° 63.

OBSERVATION DE PLAUT (1946).

Femme de 66 ans, morte de péritonite après intervention chirurgicale. *Autopsie*, amas de toxoplasmes dans le myocarde.

CAS N° 64.

OBSERVATION DE KEAN ET GROCOTT (1947).

Garçon de 29 ans, originaire du Salvador, qui vivait depuis un an dans l'isthme de Panama, découragé, il s'ouvre les veines du poignet et se jette d'une hauteur de 12 mètres. *Autopsie* : la mort était due au traumatisme du cerveau, de la moelle épinière et du foie. Le cœur pesait 350 gr. Sur les coupes histologiques, on trouve dans la paroi ventriculaire gauche un pseudokyste mesurant $54\ \mu$ sur $96\ \mu$, bourré de corpuscules fusiformes de la taille de $1 \times 5\ \mu$. 270 parasites ont pu être comptés. Chaque corpuscule possédait un noyau basophile et un cytoplasme légèrement éosinophile. Il n'y avait pas de capsules distinctes. Il n'y avait pas de trabécules divisant le kyste. Il n'existe pas de réactions inflammatoires à la périphérie du kyste. Aucun autre parasite ne fut retrouvé sur 75 autres coupes préparées à partir de 5 blocs de muscle cardiaque. Sur quelques coupes il existait une nécrose myocardique localisée ainsi que de la fibrose avec une légère réaction inflammatoire (lymphocytes, plasmocytes, macrophages). Aucun parasite ne fut trouvé sur 175 coupes du cerveau, du corps thyroïde, des poumons, du foie, de la rate, des reins, des testicules, de la prostate, de la cortico-surrénale, glande pituitaire.

OBSERVATIONS DE MAGNUSSON ET WAHLGREN (1948).

Cinq cas de mères ayant donné naissance à des enfants atteints de toxoplasmose congénitale vérifiée parasitologiquement.

CAS N° 65.

Mère du cas 1. 20 ans, asthénie 2 mois avant et 4 mois après l'accouchement. Pas d'autres symptômes. Donne naissance, après un enfant toxoplasmique, à un enfant sain.

Test de neutralisation positif à 1/125.

Impossible de découvrir la cause de son infection.

CAS N° 66.

Mère du cas 5. 24 ans, primipare, l'enfant a dû être ranimé et est mort peu de temps après la naissance (toxoplasmose).

Dépression mentale importante, incapable de travailler pendant 4 mois après l'accouchement. Test de neutralisation positif à 1/125.

CAS N° 67.

Mère du cas 7. 26 ans, grossesse normale, sauf les 2 dernières semaines, où il y a eu des hémorragies utérines. Enfant toxoplasmique, prématuré, débilité congénitale. La mère, par ailleurs, toujours en bonne santé. Test de neutralisation positif au 1/25.

CAS N° 68.

Mère du cas 9. 28 ans, primipare, fatigue mentale importante pendant les 2 derniers mois de la grossesse et les 4 mois après l'accouchement. Légère anémie. Pas d'autres symptômes, a donné naissance à 2 enfants sains depuis.

Test de neutralisation positif supérieur à 1/25.

CAS N° 69.

Mère du cas 11. 25 ans. Une fausse couche. L'année suivante, grossesse normale, fatiguée pendant les semaines juste avant l'accouchement et hydramnios. Après l'accouchement, petite température pendant quelques jours et dépression mentale pendant 8 mois. Test de neutralisation positif à 1/25, 20 ans après cette grossesse. Depuis a donné naissance à 2 enfants sains.

CAS N° 70.

OBSERVATION DE MELLGREN, ALM, KJESSLER (1952).

Les auteurs ont pu, à deux reprises, isoler des toxoplasmes à partir des pertes utérines d'une malade (liquide de lavage vaginal additionné d'antibiotique inoculé à des souris et des cobayes).

La malade avait auparavant accouché d'un fœtus mort et légèrement macéré ; on ne put y observer de toxoplasme, mais le placenta présentait des infarctus, des zones de nécrose avec infiltration leucocytaire, dépôt calcaire et des toxoplasmes.

B. OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION I.

M. DONJ..., 38 ans.

Episodes pulmonaires fébriles à l'âge de 22 ans et de 36 ans, donnant à la radiographie une image de miliaire calcifiée, à l'âge de 37 ans traumatisme de l'épaule droite, température à 38°. Amaigrissement, atrophie musculaire. Tuméfaction fluctuante articulaire. La ponction articulaire retire un liquide verdâtre. Cachexie de plus en plus progressive, décès sans autopsie. Examens de laboratoires ne peuvent mettre en évidence une tuberculose. Sérologie toxoplasmique positive, inoculation du pus articulaire à la souris positive.

Le malade est un cultivateur de l'Isère, âgé de 38 ans. Son père a souffert d'une phlébite ; une sœur est bien portante.

A l'âge de 22 ans, au service militaire à Grenoble, il présente une affection aiguë du sommet droit considérée comme une pneumonie lobaire (pas de bacille de Kock) d'une durée de 10 jours et terminée par une otite droite qui a suppuré par intermittence et qui guérit spontanément.

A l'âge de 36 ans, pneumonie (bactériologie non vérifiée) de la base droite qui guérit en une quinzaine de jours, mais laisse dans la suite un amaigrissement progressif que rien n'explique.

Le malade se marie et a quatre enfants : le premier (à l'âge de 26 ans) meurt à 3 mois de bronchite capillaire ; le second (à l'âge de 28 ans) meurt à 11 mois de convulsions fébriles ; le troisième (à l'âge de 32 ans) est une fille bien portante (réaction de la toxoplasmose négative). Le quatrième (à l'âge de 35 ans) est une fille mongolienne, petite hydrocéphale sans calcifications intracrâniennes, sans chorioretinite, mais avec une pâleur de la papille droite révélant un certain degré d'atrophie optique. La femme du malade, en apparence bien portante, présente une infection toxoplasmique latente. (Observation publiée par H. Thiers et G. Romagny.)

A l'âge de 37 ans, le malade fait une chute de sa hauteur, sur l'épaule droite : il en souffre peu mais reste un peu gêné dans ses mouvements lorsque, quelques mois après, il présente brutalement, avec une température à 38°, une atroce douleur du moignon de l'épaule qui cède lentement en même temps que le malade reste fébrile, maigrit et pâlit. L'impotence persiste et le malade est envoyé au docteur Thiers, comme présentant une

séquelle d'une arthrite aiguë scapulohumérale, sans signes radiologiques anormaux au moment de cet épisode aigu.

Examiné trois mois après cette atteinte fébrile, le malade présente :

1° un aspect cachectique avec un visage émacié, la peau sur les os littéralement et des téguments d'aspect terne, jaunâtre, sans mélanodermie, ni ictère, ni caroténémie ;

2° édenté et pyorrhéique des rares dents qui lui restent ;

3° le membre supérieur droit a un aspect bien caractéristique : bras en adduction ; coude collé au thorax ; avant-bras en demi-flexion soulevé par la main gauche ; main droite un peu saillante, acrocyanique et froide sans glossyskin important. Ces symptômes ont légèrement diffusé à la main gauche saine, plus froide que cyanique. L'articulation scapulohumérale est bloquée, il n'y a pas d'empatement synovial ; la douleur à la palpation est diffuse ; la douleur spontanée est à l'épaule, avec des extensions discrètes aux muscles sus et sous-épineux et aux biceps. Il n'y a pratiquement pas d'oscillations au poignet droit et un indice oscillométrique de 1 au plus au poignet gauche. Enfin l'atrophie musculaire est intense : à vrai dire elle est généralisée à tous les membres, mais elle est encore plus marquée au deltoïde droit et dans les fosses sus et sous-épineuses. La percussion des biceps et des masses épicondyliennes entraîne à droite comme à gauche du myoœdème persistant ; les réflexes idiomusculaires sont vifs alors que les tendineux sont normaux. Il n'y a pas d'adénopathie ; la rate et le foie sont normaux.

Les radiographies faites trois mois après l'épisode aigu, date à laquelle un chirurgien spécialement qualifié avait noté l'intégrité osseuse, montrent : d'une part localement une ostéoporose intense et qui ne permet pas d'affirmer l'intégrité de la continuité de la corticale, d'autre part une ostéoporose réticulée et pseudo-géodique comme on en voit dans les syndromes physiopathiques individualisés par Babinski et Froment.

Alors que l'examen clinique est négatif, la radioscopie pulmonaire comme la radiographie montrent une miliaire calcifiée avec une multitude de petites calcifications intraparenchymateuses, bilatérales, prédominantes à la partie moyenne des champs pulmonaires, presque toutes de la même taille plus ou moins arrondies, de 1 à 3 mm. de diamètre. Il n'existe par ailleurs aucune atteinte des sommets, ni infiltrat, ni ligne pleurale et les cils de sac sont libres. Cette image évoque avant tout les processus cicatriciels réalisés par les mycoses et surtout par l'Histoplasmosse ou la Coccidioïdose. La miliaire calcifiée d'origine tuberculeuse est plus diffuse et plus régulièrement disséminée. Une telle image de calcifications pulmonaires n'a jamais été rapportée dans la Toxoplasmose, à notre connaissance.

A ce premier examen : mai 1950, on reste sur l'impression d'une tuberculose plutôt que sur celle d'une périarthrite scapulo-humérale, et on pense que le traumatisme a joué un rôle révélateur et qu'il a été suivi d'un syndrome physiopathique expliquant les manifestations vasomotrices et ostéoporotiques de la main, de l'avant-bras et du coude. On institue chez le malade un traitement à la vitamine C d'abord, puis au calciférol et vitamine C associés ensuite dont l'effet sur l'état général et sur l'état de la musculature est absolument remarquable. Le malade, dont l'aspect cachectique était véritablement hallucinant a repris un aspect presque normal en même temps que les muscles récupèrent une partie de leur volume, ceux de la ceinture scapulaire exceptés. Mais en examinant *un mois après*, l'enfant du malade et en reconstituant de façon précise l'histoire pathologique, on pense à une toxoplasmose et la sérologie est positive chez la mère, le père, l'enfant mongolienne, alors qu'elle reste négative chez l'autre enfant survivante.

Devant ce diagnostic et étant dans l'impossibilité de mettre en évidence une tuberculose chez ce malade on le traite d'abord par l'antimoine (Glucantime) très mal supporté, et que l'on arrête pour lui donner ensuite des petites doses d'auréomycine associées à six transfusions de 100 gr. de sang frais à titre eutrophique.

L'état général reste très bon. L'auréomycine se solde par des troubles digestifs et un zona ophtalmique relativement peu douloureux en même temps que la cachexie réapparaît. On donne alors à nouveau un traitement vitaminé (calciférol, acide ascorbique) et on revoit le malade en *décembre 1950*.

L'état général reste bon. L'auréomycine se solde par des Les muscles restent peu volumineux mais sans myoœdème, le syndrome physiopathique a disparu : plus d'œdème ni d'acrocyanose et les deux mains ont un aspect clinique semblable, le malade bouge spontanément l'avant-bras et le poignet droit, les douleurs ont pratiquement disparues, par contre l'épaule droite reste bloquée et sous le deltoïde existe une tuméfaction fluctuante volumineuse avec à la ponction un pus verdâtre, bien lié et inodore. Il n'y a pas d'adénopathie, et l'état pulmonaire est inchangé. L'ostéoporose de la tête scapulohumérale a considérablement augmentée, on a l'impression d'une destruction de celle-ci et on croit alors qu'il s'agissait bien d'une bacillose suivant la première impression.

En réalité, les examens de laboratoire devaient permettre, au contraire, de montrer que ce pus à vrai dire d'aspect un peu anormal ne contenait pas de bacilles de Kock (examen direct et inoculation négatives) mais du toxoplasme (cf. plus loin).

En janvier et février 1951, l'état du malade reste stationnaire mais grâce à des ponctions, la poche purulente se tarit progressivement mais de façon incomplète en formant une poche moins volumineuse, à parois épaisses sans tendance à la fistulisation.

Pendant une année, le malade a été suivi : un essai de traitement à la streptomycine a été totalement inefficace et d'ailleurs mal supporté et les seuls agents thérapeutiques qui aient permis au malade de garder un poids à peu près normal a été l'acide ascorbique.

En janvier 1952, on apprend la mort du malade survenue très rapidement et sans que malheureusement on ait pu avoir de détails. D'après des recoupements il semble que le malade ait succombé à une hémoptysie foudroyante ou à une épistaxis.

Examen de laboratoire.

1° A la recherche d'une tuberculose éventuelle :

La cutiréaction à la tuberculine est très légèrement positive.

La sérologie tuberculeuse donne les résultats suivants :

Séro-agglutination de Arloing et Courmont : — 1/5.

Déviations du complément : négative.

Floculation à la résorcine : 27.

Pouvoir bactéricide de Courmont et Gardère : ± 4 , ± 8 .

Le pus articulaire (7 décembre 1950) :

Examen direct, coloration de Ziehl après homogénéisation il n'a pas été vu de bacille de Kock.

Coloration de Gram, il s'agit d'un pus à polynucléaires altérés amicrobiens.

Inoculation au cobaye : Sacrifié trois semaines après (docteur Thiers) il n'existe aucune lésion de tuberculose, mais la rate est hémorragique et parsemée de petits follicules blanchâtres.

Examen histologique de la rate du cobaye (Docteur Plauchu) : La rate est truffée de zones qui paraissent être des zones de nécrose, bourrées de polynucléaires dégénérés. Il s'agit donc de multiples petits abcès microscopiques. La trame est envahie par une sclérose pénicillée. Il faut souligner que l'inflammation n'est pas limitée aux abcès miliaires mais qu'elle diffuse et abonde en polynucléaires. On voit aussi sur la totalité de la coupe de grandes cellules multinuclées isolées de la réaction inflammatoire sans cellules épithélioïdes et qui n'ont pas le caractère des cellules de Langhans. L'une d'elles est d'ailleurs partiellement remplie de noyaux de polynucléaires très altérés. On peut affirmer qu'il s'agit de cellules plasmodiales macrophagiques de type corps étranger et éliminer du même coup la tuberculose splénique.

2° Examen en vue de la toxoplasmose :

Sérologie : 24 juin 1950, le malade : épreuve de neutralisation positive ; l'épouse : épreuve de neutralisation positive. (Institut Pasteur, docteur Lépine).

12 décembre 1950, le malade : test tinctorial de Sabin et Feldman positif à la dilution 1/100.

Pus articulaire : L'examen direct du pus articulaire coloré au Giemsa n'a pas montré de toxoplasme.

L'inoculation intra-péritonéale de 0,5 cm³ à deux souris le 7 décembre 1950 et à un cobaye. Une des deux souris est morte spontanément 7 semaines après. Les coupes histologiques de cette souris n'ont pas montré de lésions toxoplasmiques ni de toxoplasme.

L'autre souris fut sacrifiée le 19 décembre 1950 ; les frottis d'organes ne montrèrent pas de toxoplasme, on inocula un broyat de cerveau, rate et foie par voie intra-péritonéale à une nouvelle souris. Celle-ci meurt 12 jours après. On fait un nouveau passage dans les mêmes conditions à une troisième souris. Celle-ci sacrifiée le 25 janvier, montre dans les coupes histologiques de nombreux toxoplasmes intra-cellulaires, des pseudokystes, et des toxoplasmes libres dans le péritoine interspléno-pancréatique et dans la rate. Au passage suivant, on en retrouve dans le cerveau de la souris. A partir de ce moment, on inocule une maladie mortelle pour la souris en 10 à 12 jours. Mais jamais nous n'avons obtenu la production d'une ascite riche en toxoplasmes. La souche fut abandonnée en juin 1951. (Voir planche III, fig. 1-6).

En somme, le malade se présente :

d'une part, comme un cachectique extraordinaire tel qu'on en voit rarement et porteur de lésions miliaries calcifiées n'ayant jamais évoluées ;

d'autre part, comme une arthrite scapulohumérale d'abord sèche, ensuite avec une réaction synoviale purulente importante et un aspect qui aurait pu être déconcertant si on n'avait pas connu le syndrome physiopathique de Babinski et Froment.

Cliniquement, une affection rhumatismale était évidemment éliminable d'emblée et le diagnostic le plus vraisemblable paraissait celui de tuberculose.

Il a été impossible de prouver la tuberculose par les examens les plus précis, c'est-à-dire l'inoculation au cobaye du pus ; et les recherches de bacilles de Kock faites à l'occasion d'épisodes pulmonaires aigus.

Nous croyons dans ces conditions, que la mise en évidence de toxoplasme dans ce pus a la valeur d'une démonstration directe. La seule objection est d'avoir réveillée une infection toxoplasmique latente chez la souris : réveil que nous n'avons jamais observé, au cours d'une expérimentation de plusieurs années.

OBSERVATION II.

Mme M... FRANÇOISE, 62 ans.

Episodes fébriles avec cholécystite, arthralgies, asthénie, déviation du complément très positive à 1/80, découverte du toxoplasme dans la moelle sternale.

On note dans les antécédents de cette malade une asthénie importante avec anémie au moment de la ménopause à 49 ans.

A l'âge de 55 ans, elle présente une cholécystite avec fièvre qui nécessite son hospitalisation ; mais l'intervention n'est pas envisagée. Quelque temps après, la malade présente un nouvel épisode fébrile avec douleurs généralisées. Le traitement au salicylate n'est pas supporté.

A l'âge de 59 ans, la malade fait un petit épisode dépressif réactionnel passager, et quelques mois après, elle présente un hématome orbitaire spontané avec amaigrissement et anorexie.

Quatre mois avant l'hospitalisation, elle présente une éclipse cérébrale avec chute sur la voie publique. Depuis ce moment, elle présente des vertiges, angoisses, bourdonnements d'oreilles, mouches volantes, douleurs oculaires avec baisse de l'acuité visuelle à gauche. Asthénie intense, la malade ne se trouve bien qu'au lit.

A l'entrée, malade en assez bon état général, pâle, asthénique.

L'examen neurologique est entièrement normal. La pression des carotides est douloureuse.

L'examen ophtalmologique, pulmonaire, est négatif. Il existe un point douloureux vésiculaire.

Par ailleurs, les mouvements de la nuque et les mouvements des hanches sont limités et douloureux.

Examen de laboratoire : Numération globulaire et formule leucocytaire normales. Chimisme gastrique normal. E.E.G. normal.

PREUVES DE LA TOXOPLASMOSE :

Déviation du complément très positive +++ 1/80 à plusieurs reprises.

Myélogramme montre une légère réaction réticulocytaire, plasmocytaire et éosinophile. Par ailleurs, on trouve dans un macrophage une image ovale de 4 à 5 μ de long, dont le protoplasme se colore en bleu et le noyau en rouge, par le Giemsa. Cette image rappelle celle de certains toxoplasmes intracellulaires. (Planche II, fig. 6).

Inoculation à la souris : L'inoculation de moelle sternale à deux souris fut négative, même après passage en série pratiqué à une dizaine de jours d'intervalle, cinq fois de suite. Les réac-

tions de déviation du complément même après une survie de quatre semaines étaient négatives.

Les examens anatomopathologiques de ces souris ne montraient aucune lésion pouvant faire penser à la toxoplasmose.

OBSERVATION III.

Mlle P... ANDRÉE, 22 ans.

Choriorétinite de Jensen. Déviation du complément négative puis positive.

En décembre 1951, se réveille un matin avec la sensation d'un trouble devant l'œil droit, et des douleurs périorbitaires.

Examen oculaire : Choriorétinite juxta-papillaire de Jensen absolument typique : gros bouton œdémateux blanchâtre, sur le quadrant temporal supérieur de la papille avec gros œdème papillaire et rétinien de voisinage ; troubles importants et diffus du vitré postérieur ; quelques fins précipités de descémétite. (Pl. V, fig. 1, 2, 3).

O.D.V. = 1/10.

Encoche nasale inférieure de type quadrantal intéressant le point de fixation. (cf. Planche V, fig. 4).

Examen général : N'a jamais été malade, pas d'antécédents. Depuis quelque temps se sentait extrêmement lasse, avec des céphalées importantes. Dormait mal et avait beaucoup de cauchemars.

Sédimentation sanguine : 4 %.

Cuti-réaction à la tuberculine : négative.

Examen clinique et radiologique pulmonaire : négatif.

Bordet-Wasserman dans le sang : négatif.

Evolution locale : Dans l'ensemble, très lente et très torpide, ne paraissant influencée en quoi que ce soit par les divers traitements mis en œuvre (repos à la campagne, pénicilline, streptomycine 45 gr., cyanure de mercure intraveineux, calcium et vitamines...). L'état général ne fut jamais très atteint, mais resta précaire pendant de longs mois, avec asthénie marquée (impression de manquer de force au physique comme au moral).

L'œdème rétinien et papillaire qui entourait le bouton choïdien s'estompa peu à peu, mais la lésion n'était pas encore « sèche » au bout de trois mois. Un début de pigmentation commença à apparaître sur ses bords, au bout de six mois. Au bout d'un an, la cicatrisation paraissait complète avec des brides d'organisation fibreuse du vitré postérieur à sa surface quand apparut au voisinage un nouveau petit bouton frais qui fut une récurrence d'évolution plus bénigne.

Examens de laboratoire :

Janvier 1952 : Intradermo-réaction pour la toxoplasmose : douteuse.

Déviatiou du complément : négative.

Epreuve de neutralisation : fortement positive.

Février 1952 : Déviatiou du complément : toujours négative.

Epreuve de neutralisation : positive.

Test de Sabin-Feldman : positif au 1/4, négatif au 1/20.

Février 1953 : Déviatiou du complément (antigène de Westphal) : + à 1/5, + à 1/15, + à 1/20.

Avril 1953 : Déviatiou du complément : négative (la malade avait reçu pendant le mois de mars 1953, un traitement sulfamidé, 30 gr. d'Adiazine).

OBSERVATION IV.

Mlle R... JOSETTE, 19 ans.

Choroïdite de Jensen. Déviatiou du complément positive.

Début en juin 1952 par apparition subite d'un brouillard de l'œil droit. Quinze jours avant l'apparition de ce trouble visuel, la malade avait eu une angine aiguë qui avait nécessité un repos au lit pendant quatre jours et laissé une asthénie marquée. Pas d'antécédents familiaux, héréditaires ni personnels.

Examen oculaire : O. D. = 5/10.

— Encoche quadrantale temporelle inférieure englobant la tache aveugle. (cf. Planche VI, fig. 3).

— Descémétite fine diffuse avec Tyndall dans la chambre intérieure.

— F. O. : choroïdite type Jensen tout à fait typique, avec : gros œdème papillaire entourant un bouton frais blanchâtre, juxta-papillaire intéressant le quadrant nasal supérieur ; petite hémorragie juxta-papillaire en flammèche vers midi ; œdème rétinien important débordant largement la lésion, et intéressant la région maculaire, où existent de fins exsudats en disposition stellaire.

Examen général : Sédimentation sanguine : 15 %.

Bordet-Wasserman : négatif.

Cuti-réaction à la tuberculine : négative.

Examen clinique et radiographique pulmonaire : négatif.

Urines : léger disque d'albumine.

Radiographie du crâne : négative.

Un traitement fut institué par la Cortisone générale et le cyanure de mercure intraveineux qui ne parut pas avoir une influence quelconque sur l'évolution.

Examen de laboratoire : Déviation du complément pour la toxoplasmose nettement positive.

OBSERVATION V.

B... DENYS, 26 ans.

Choriorétinite juxta-papillaire. Déviation du complément négative puis positive.

En avril 1952, a l'impression d'avoir une tache qui le gêne devant l'œil gauche : O.G.V. = 3 à 4/10 flou.

F.O. : bouton frais blanc et œdémateux de choroïdite en dessous de la macula le long des vaisseaux temporaux inférieurs avec gros œdème rétinien de voisinage. Près de la papille dans le même secteur, existe une cicatrice ancienne pigmentée, et cicatricielle de choriorétinite juxta-papillaire ancienne.

Examen général : Cuti-réaction à la tuberculine négative.

Examen pulmonaire clinique et radiologique négatif.
Bordet-Wasserman négatif.

Evolution : A eu un traitement par cyanure de mercure intraveineux, calcium et vitamines. En trois mois, le bouton choroïdien est progressivement devenu moins saillant et à bords plus nets, en même temps que l'œdème rétinien central diminuait. Il n'y a jamais eu de réaction de cyclite antérieure ni de troubles du vitré.

Examen sérologique pour la toxoplasmose :

En avril 1952 : Intradermo-réaction douteuse.
Déviation du complément négative.

En juillet 1952 : Intradermo-réaction très nettement positive.
Déviation du complément légèrement positive à 1/5.

En février 1953 : Déviation du complément nettement positive : + 1/5, ++ 1/15, 0 1/30.

Nous résumons enfin deux autres observations, que nous avons déjà rapportées avec Thiers, Coudert et Romagny.

OBSERVATION VI.

Jeune homme de 24 ans, empâtement du poignet droit à la suite d'un traumatisme à l'âge de 22 ans ; ablation chirurgicale

du kyste synovial ; absence de guérison, fistulisation, amélioration par le glucantime.

Examen de laboratoire : Cuti-réaction à la tuberculine négative. Réactions sérologiques pour la syphilis négatives. Radiographies pulmonaires et osseuses ne montrent rien de particulier. Inoculation au cobaye de la biopsie synoviale négative.

PREUVE DE LA TOXOPLASMOSE :

Test tinctorial positif à 1/100.

Test intradermique à la toxoplasmine diluée au 1/100 très positive avec une induration qui persiste plus d'une semaine.

Biopsie synoviale : Dans une nappe fibreuse on voit des îlots lymphocytaires avec en leur centre des cellules épithélioïdes plus ou moins typiques et des cellules géantes : ces dernières sont atypiques avec des noyaux répartis uniformément dans le protoplasma et non en couronne ; dans ces éléments multinucléés on rencontre souvent des cellules phagocytées ; il n'y a ni bacille de Kock ni caséum. Par ailleurs nous avons pu examiner nous-même la coupe et n'avons pu malgré une longue recherche retrouver ni toxoplasmes isolés ni pseudokystes.

OBSERVATION VII.

Homme de 66 ans présentant une réaction synoviale avec un bourgeonnement ulcéreux au niveau des deux tibiotarsiennes, hydarthrose des deux genoux, tuméfaction synoviale des deux poignets. Etat général cachectique, examen viscéral négatif, pas d'adénopathies. Aggravation par l'auréomycine, coma et mort. Pas d'autopsie.

Examen de laboratoire : Sérologie syphilitique négative, inoculation au cobaye du liquide synovial négative pour la tuberculose, culture de liquide sur milieu de Sabouraud négative. Radiographies osseuses décevantes montrant seulement des lésions de type physiopathiques.

Biopsie synoviale : inflammation riche en plasmocytes avec des foyers nodulaires contenant des cellules géantes.

PREUVE DE LA TOXOPLASMOSE :

Test de neutralisation pratiqué à l'Institut Pasteur de Paris est positif.

Le test tinctorial que nous avons pratiqué nous-même est positif au 1/100.

L'intradermo-réaction à la toxoplasmine au 1/100 est positive.

CHAPITRE II

FORMES CLINIQUES DE LA TOXOPLASMOSE HUMAINE ACQUISE

La lecture des observations précédentes permet de décrire plusieurs formes cliniques de la toxoplasmose humaine acquise. Les unes sont indiscutables comme :

- la forme exanthématique observée à la suite d'une contamination accidentelle au laboratoire ;
- la forme méningoencéphalomyélitique ;
- la forme lymphadénique qui se présente comme une mononucléose infectieuse ;
- les formes oculaires pures enfin.

Mais d'autres formes sont plus discutables, ce sont les formes pulmonaires, hépatiques, anémiques ou synovioarticulaires.

Enfin, il faudra discuter les formes inapparentes appelées encore asymptomatiques ou sérologiques.

A. FORMES INDISCUTABLES DE LA TOXOPLASMOSE HUMAINE ACQUISE

I. — Fièvre exanthématique toxoplasmique

Cet aspect clinique de la toxoplasmose acquise est peut-être le mieux connu puisqu'il repose sur au moins 9 observations. Cette forme se caractérise par le fait qu'on retrouve presque toujours une porte d'entrée à l'infection toxoplasmique, dans les 2 observations de Pinkerton et Henderson, comme dans les 2 observations de Giroud on retrouve une piqûre de

tique avec sa tache noire. Dans le cas de Ström, ce fut une infection de laboratoire probablement per os.

Le début est en général marqué de 10 à 15 jours après l'inoculation par des signes généraux : température qui monte souvent à plus de 40°, des frissons et des sueurs abondantes. En plus existe des algies diverses soit au niveau des articulations, soit au niveau des muscles avec courbatures. Les malades accusent tous une asthénie importante, souvent des céphalées. Dès le début on peut aussi noter une conjonctivite, une toux, une adénopathie douloureuse, une angine, un coryza.

Après plusieurs jours de ce syndrome infectieux apparaît *l'éruption*. Elle suit de quelques jours l'apparition de la température et souvent coïncide avec la chute de la fièvre. Cette éruption, jamais prurigineuse, est formée d'éléments maculopapulaires, de 5 à 10 millimètres de diamètre, de couleur rouge brun qui ne s'effacent pas à la pression. Cette éruption s'étend à tout le corps, poitrine, dos, membres, mais épargne la paume des mains, la plante des pieds, et la face. Cette éruption peut être aussi maculo-vésiculaire. Elle persiste quelques jours, 4 ou 5 en général, puis elle pâlit plus ou moins lentement, quelquefois elle peut desquamier comme une scarlatine. Dans certains cas chroniques, l'éruption peut être composée soit de gros nodules sous-cutanés identiques à ceux de l'érythème noueux, persistant pendant 4 à 6 semaines, soit de petites vésicules à liquide d'abord clair, puis hémorragique, se recouvrant de croûtes et laissant des cicatrices atrophiques identiques à celles de la variole, lorsqu'elles tombent.

Cette éruption maculo-papulaire qui rappelle en tout point l'éruption des rickettsioses, s'accompagne toujours d'adénopathie. Elle ne semble pas prédominer dans le territoire de l'inoculation. Les ganglions en général fermes, non douloureux, de la taille d'un haricot prédominent surtout au niveau de la nuque de chaque côté des muscles sterno-cléido-mastoïdiens, dans la région sous-angulo-maxillaire, dans les creux axillaire et inguinaux. Tous les territoires ganglionnaires ne sont pas atteints ensemble en général, ils le sont les uns à la suite des autres. Le caractère le plus net de ces adénopathies est leur persistance, on les retrouve plusieurs mois après leur apparition.

L'examen clinique est en général négatif, l'examen cardiaque, l'examen neurologique sont négatifs. A la radiographie pulmonaire on trouve parfois des adénopathies hilaires responsables de la toux notée au début de l'infection. La rate est rarement palpable, la gorge assez souvent rouge.

Les examens de laboratoire sont assez caractéristiques.

La numération globulaire est le plus souvent normale au début, puis apparaît peu à peu une légère anémie autour de 3 millions 500.000 globules rouges, avec une leucocytose aux environs de 10.000 globules blancs. La formule leucocytaire est elle aussi au début inchangée. Puis apparaît une lymphocytose souvent importante atteignant plus de cinquante pour cent des éléments blancs. Quelquefois il existe une légère éosinophilie jamais supérieure à 15 %. La vitesse de sédimentation varie peu, mais dans certains cas au bout de quelque temps, peut être accélérée.

En général, tous les tests sérologiques et toutes les hémocultures sont négatives, hors les tests propres à la toxoplasmose.

L'évolution :

L'évolution de telles formes est excessivement variable. L'évolution peut se faire vers la *guérison* sans complications, l'éruption pâlit, la température baisse, la force musculaire revient et quelques semaines après le malade sort guéri.

Mais l'évolution peut passer à la chronicité et le malade présentera dans les semaines ou les années suivantes des éruptions identiques qui régresseront elles aussi d'elles-mêmes.

L'évolution peut aussi se compliquer. Les complications sont fréquentes, multiples, atteignant tous les viscères et entraînant souvent la mort. Les plus fréquentes sont :

Les complications cardiaques qui se caractérisent par des signes fonctionnels, dyspnée à l'effort, douleur précordiale de type angineux, irradiée dans le bras gauche, tachycardie sinusale et même bruit de galop à l'auscultation. La silhouette cardiaque est élargie et l'électro-cardiogramme montre des signes de myocardite, avec modifications de l'onde Q.T.

Les complications neurologiques souvent terminales avec des céphalées, raideur de la nuque, et même délire, agitation

psycho-motrice, désorientation dans le temps et dans l'espace, coma. Le L.C.R. est modifié avec une réaction cellulaire plus ou moins importante, un taux d'albumine toujours plus élevé que la normale. Quelquefois il peut être hémorragique. L'E.E.G. peut être lui aussi perturbé et montrer des désordres diffus avec possibilité de pointes-ondes.

Les complications pulmonaires sont fréquentes elles aussi terminales. La cyanose, la dyspnée, les râles aux bases, signent la pneumonie. La radiographie montre une opacification des bases.

Les complications musculaires n'ont été signalées que dans l'observation de Kass. Dans ce cas, c'est la biopsie musculaire qui a fait faire le diagnostic. En plus de la présence du toxoplasme dans les fibres musculaires, il existait une polymyosite disséminée ou une myosite interstitielle avec des infiltrations de cellules mononuclées.

Les complications hépatiques elles aussi sont peu importantes, et objectivées uniquement par la perturbation des tests hépatiques.

La gravité de cette forme fébrile exanthématique de la toxoplasmose acquise est dans l'ensemble importante, puisque trois malades sur les neuf observations trouvées dans la littérature, sont morts.

Le diagnostic différentiel de cette fièvre exanthématique doit être fait avant tout avec les différentes rickettsioses. Spécialement celles dues à *R. prowazeki*, *R. conori*, *R. rickettsi*, *R. orientalis*. En effet on retrouve et la piqure de tique avec sa tache noire, et l'éruption, et les complications. Les auteurs nord-américains avaient d'ailleurs confondu au début cette fièvre exanthématique de la toxoplasmose avec la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses. De même, à Brazzaville, Paul Giroud a pu isoler sur 10 malades présentant une fièvre boutonneuse, deux cas de toxoplasmose. Dans un de ces cas, le sérum du malade contenait et des anticorps pour la toxoplasmose, et des anticorps pour la boutonneuse.

Une fois de plus, nous voyons une même maladie atteignant le système réticulo-endothélial, se présentant sous le même syndrome clinique, relevée au moins de deux agents microbiens différents. Le diagnostic étiologique n'est alors pos-

sible en pratique courante que grâce à la sérologie et si possible à l'isolement de l'organisme en cause.

II. — Formes neurologiques de la toxoplasmose acquise

Elles sont basées sur une douzaine d'observations. Il s'agit le plus souvent de formes encéphaloméningées qui atteignent avec prédilection l'enfant ou l'adulte jeune.

Le début est marqué par des céphalées, des vomissements, et une température élevée, d'apparition brutale. Ces jeunes sujets présentent :

— des signes méningés avec raideur de la nuque, signe de Kernig et de Brudzinsky ;

— des signes d'encéphalite avec état semi-comateux, délire, agitation, convulsions épileptiformes généralisées ou localisées, des troubles de la déglutition ; quelquefois des troubles oculaires avec strabisme et nystagmus. Les réflexes tendineux peuvent être plus vifs d'un côté que de l'autre et un cutané plantaire peut se faire en extension.

Le reste de l'examen montre en général des adénopathies généralisées. Quelquefois il existe une éruption passagère et dans certains cas on peut noter une chorioretinite.

Les examens de laboratoire :

La numération globulaire et la formule leucocytaire sont en général légèrement modifiées, légère anémie avec hyperleucocytose.

Le L.C.R. montre toujours une réaction cellulaire qui peut être excessivement importante puisqu'elle montre jusqu'à 2.200 éléments blancs par mm³ ; il s'agit de lymphocytes. Le taux d'albumine est toujours élevé et souvent même il y a coagulation en masse.

Le taux du sucre ne paraît pas modifié, celui des chlorures légèrement abaissé. Dans certains cas on découvre dans le culot de centrifugation des toxoplasmes.

L'E.E.G. chaque fois qu'il a été pratiqué est très modifié. Le tracé électrique montre soit des ondes lentes delta localisées

ou non sur un tracé de base micro-volté signant l'encéphalite, soit un foyer épileptogène.

L'évolution de telles formes n'est pas toujours fatale puisque sur cinq enfants au-dessous de 15 ans, il n'y eut que deux morts. Celle-ci survient au milieu d'un tableau de coma, avec cyanose, troubles respiratoires et hyperthermie.

Dans un cas l'évolution favorable fut obtenue grâce aux sulfamides, dans deux autres cas la guérison fut spontanée.

III. — Fièvre lymphadénique de la toxoplasmose acquise

Cet aspect clinique semble bien être la forme la plus intéressante et la plus fréquente de la primo-infection toxoplasmique. Elle repose sur une série d'arguments cliniques, expérimentaux, parasitologiques et sérologiques.

Cette forme clinique peut être considérée comme la forme à minima de la toxoplasmose acquise, maladie réticulo-endothéliale. Elle est basée sur une douzaine d'observations au moins, toutes identiques les unes aux autres.

Il s'agit d'adultes jeunes ou d'enfants.

Le début est marqué par des signes généraux. L'asthénie souvent importante préexiste à la fièvre. Celle-ci est en général peu élevée, 38°-38°5, et dans la majorité des cas elle ne persiste que quatre ou cinq jours.

Ces signes généraux s'accompagnent ou non de :

— *signes rhinopharyngés* : angine rouge, coryza séreux ou purulent, stomatite aphteuse ou membraneuse, qui semblent bien les plus fréquents ;

— *signes pulmonaires* avec une toux sèche et à la radiographie pulmonaire il existe des adénopathies hilaires uni ou bilatérales, et même une fois il a été signalé une lame pleurale avec un petit infiltrat d'une base qui ont disparu spontanément ;

— *signes digestifs* avec nausée, anorexie, diarrhée, douleurs dans la fosse iliaque gauche, et quelquefois un subictère ;

— *signes articulaires* avec arthralgies diffuses, prédominant aux petites articulations sans modifications locales ;

— *signes cutanés* enfin avec exanthème maculo-papulaire ou maculo-vésiculaire. Il fait en quelque sorte la liaison entre cette forme ganglionnaire et la forme bénigne exanthématique.

Après ce début où les signes généraux ne manquent presque jamais, apparaissent *les adénopathies*.

Elles font souvent à elles seules toute la symptomatologie. Elles sont généralisées, pourtant les territoires ganglionnaires les plus souvent atteints sont ceux de la nuque, et de la région sous-angulo-maxillaire ; puis les chaînes qui bordent les muscles sterno-cléido-mastoïdiens, puis les creux axillaires et inguinaux. Parfois les territoires viscéraux sont eux aussi envahis, hiles pulmonaires ou chaînes mésentériques.

Les ganglions n'apparaissent pas simultanément dans tous ces territoires, ils les envahissent progressivement les uns après les autres. Ces ganglions sont fermes, mobiles, légèrement douloureux ou absolument indolores, de taille variable, depuis celle du pois à celle de l'amande. Quelquefois cependant, surtout dans la région sous-angulo-maxillaire ou nuquale ils s'accompagnent d'un œdème sous-cutané plus ou moins douloureux.

L'évolution de ces adénopathies est essentiellement torpide, de longue durée, s'étalant sur plusieurs mois.

Le reste de l'examen est entièrement négatif et il n'est qu'exceptionnellement signalé une splénomégalie.

Il s'agit en somme d'une fièvre lymphadénique qui possède par ailleurs le syndrome biologique déjà rencontré dans la toxoplasmose acquise.

Examens de laboratoire :

On retrouve la légère anémie, la leucocytose, la lymphocytose, l'augmentation possible de la vitesse de sédimentation. La négativité de toutes les hémocultures et de tous les sérodiagnostics, en particulier le Paul et Bunnell.

La biopsie ganglionnaire montre une hyperplasie réticulaire. Au centre des follicules on voit de grandes cellules pâles, à noyaux relativement gros qui se colorent plus intensément que normalement. Ceux-ci présentent de temps en temps des figures de mitoses normales. Dispersés dans tout le ganglion, il existe un certain nombre de macrophages contenant de petits corpuscules qui se colorent intensément en bleu-noir, de taille

et de forme variables. Ces corpuscules sont de la taille du toxoplasme, mais il est impossible d'affirmer avec certitude si ce ne sont pas des noyaux cellulaires dégénérés. Dans les sinus on peut voir des îlots inflammatoires au milieu desquels on observe des polynucléaires éosinophiles et des plasmocytes. Il s'agit en somme d'une hyperplasie du système endothélial, de tout le ganglion.

L'évolution est essentiellement bénigne. L'amélioration des signes généraux est rapide, en trois ou quatre jours la température se normalise. Mais la convalescence est longue, marquée par une lassitude persistante et par une régression lente du volume des adénopathies.

Les complications sont excessivement rares ; celle la plus souvent signalée est la chorioretinite.

Au point de vue *épidémiologique*, deux faits sont à signaler : Siim rapporte des petits foyers épidémiques observés parmi les mêmes familles ou les mêmes compagnons de jeux. La source contaminatrice commune ayant été une fois un chat présentant une conjonctivite purulente avec un test tinctorial positif à 1/100. Mais la contamination interhumaine se pose comme dans le cas de Magnusson où l'infirmière qui soigna un jeune garçon présenta un sub-ictère et une sérologie positive à 1/250 pour le test tinctorial, et à 1/30 pour la déviation du complément.

La description de cette forme fébrile lymphadénique souvent accompagnée d'une angine dont le syndrome biologique est toujours à un moment ou à un autre signé par une lymphocytose importante, rappelle la mononucléose infectieuse. Les différences ne sont pas grandes au point de vue clinique. Les bases microbiologiques de la mononucléose infectieuse, maladie virale, sont bien incertaines. En effet, la réaction sérologique de Paul et Bunnell n'est pas spécifique, et le virus mis en cause n'a jamais été isolé.

Alors que les arguments en faveur de la toxoplasmose semblent plus certains.

Il faut se rappeler qu'en 1931, Blandt réussit à isoler à partir du sang d'un malade atteint de mononucléose infectieuse, une souche de toxoplasmes, sur le lapin. La seule cause d'erreur possible est le réveil d'une infection toxoplasmique

latente chez cet animal, l'infection spontanée du lapin ayant été signalée comme relativement fréquente. Et depuis il a été impossible de réaliser à nouveau un tel isolement de souche ; même pour les auteurs nordiques qui ont utilisé les broyats de ganglions inoculés à la souris.

Même si l'on ne possède pas de base parasitologique certaine pour affirmer une étiologie toxoplasmique à ces formes lymphadéniques, il existe des arguments sérologiques indiscutables. La courbe des anticorps appréciée non seulement avec le test de toxoplasmolyse, mais encore avec la déviation du complément, objective l'apparition de ceux-ci à un titre de plus en plus élevé, puis à leur diminution progressive, et bien souvent leur négativation.

Mais ce qui laisse le plus rêveur, c'est bien l'observation de Siim qui rapporte le cas d'une jeune femme qui fit d'abord une mononucléose infectieuse avec Paul et Bunnell positive, puis un an après une amygdalite avec Paul et Bunnell négatif et test sérologique pour la toxoplasmose très positif. S'est-il agi de la même maladie ou d'un même syndrome clinique d'étiologies différentes ?

Le problème est donc de savoir si la mononucléose infectieuse est non pas due à un virus mais au toxoplasme, ou si au contraire, et c'est ce qui paraît le plus vraisemblable, la toxoplasmose n'est qu'une des étiologies possibles au syndrome de mononucléose infectieuse, réaction univoque de l'organisme à des facteurs agressifs microbiens multiples.

De toute façon il semble logique pour l'avenir, chaque fois que l'on se trouvera en présence d'une mononucléose infectieuse à réaction de Paul et Bunnell négative, de rechercher avec persévérance s'il apparaît ou non des anticorps toxoplasmiques dans le sang. Des inoculations répétées de sang ou de broyats ganglionnaires aux animaux de laboratoire permettront peut-être dans un cas favorable d'isoler une souche de toxoplasmes, apportant la preuve irréfutable d'une telle étiologie.

IV. — Toxoplasmose oculaire acquise

La toxoplasmose oculaire acquise semble plus rare et beaucoup plus difficile à prouver que celle d'origine congénitale. Lavat vient de consacrer à ce sujet sa thèse. Il se base sur

20 observations de la littérature absolument indiscutables auxquelles il ajoute une observation personnelle. Il donne le tableau anatomo-clinique de cette forme congénitale et décrit les lésions ophtalmoscopiques qui restent dominées par la choriorétinite maculaire d'aspect pseudo-colobomateux presque pathognomonique.

La toxoplasmose oculaire acquise est, elle, bien moins connue. Elle peut être isolée traduisant la seule atteinte toxoplasmique, ou elle peut accompagner une toxoplasmose acquise généralisée, qui se traduira suivant les cas par une encéphalite, des adénopathies, une éruption, ou une mononucléose, comme dans les cas de Robinson, de Ström, de Wising.

Quand elle est isolée, la preuve toxoplasmique d'une telle atteinte a été longtemps seulement soupçonnée sur les études statistiques de groupe. Puis elle fut presque affirmée par l'étude de la courbe des anticorps comme dans les observations de Magnusson, et de Gomperts. Enfin, la preuve irréfutable est apportée par l'étude histo-pathologique de Wilder.

Les aspects morphologiques de la toxoplasmose oculaire acquise sont d'une part très variés et, d'autre part, aucun n'est caractéristique. D'après notre expérience personnelle et les observations de la littérature, la toxoplasmose acquise peut se manifester en clinique ophtalmologique sous forme d'uvéite et sous forme de choriorétinite. On peut dire que la toxoplasmose atteint surtout dans l'œil le tractus uvéal. Les formes postérieures sont de beaucoup les plus habituelles, souvent associées cependant à une légère descémétite. Les formes disséminées sont rares et en général la lésion toxoplasmique du fond d'œil est représentée par un foyer unique plus ou moins important. Le siège de ce foyer est variable. On en a décrit de périphériques. Mais la localisation centrale est la plus habituelle, soit maculaire, soit juxtamaculaire le long des gros vaisseaux. En somme, cliniquement, la toxoplasmose oculaire acquise apparaît le plus souvent sous la forme de choriorétinite de l'œil.

Le caractère exsudatif de ce foyer est toujours très marqué et il semble que la participation rétinienne soit toujours importante dans la toxoplasmose, plus peut-être que dans les choriorétinites d'autres étiologies. L'œdème rétinien de voisinage est toujours très important au stade de début, très diffus, dépassant

largement la lésion. Il s'accompagne souvent d'un trouble du vitré postérieur ou devant lui, qui donnera le stade cicatriciel des brides fibreuses prérétiniennes. Cette participation rétinienne est d'ailleurs confirmée cliniquement par le déficit fonctionnel du champ visuel périphérique.

L'évolution de ce foyer ajoute une note clinique importante par sa longueur parfois désespérante, sa torpidité particulière qui se solde par des mois, par la possibilité de rechute au voisinage de lésions anciennes cicatrisées.

Enfin, même quand l'atteinte oculaire est isolée, il existe des signes généraux : asthénie, céphalées, troubles du sommeil, angine ou adénopathies.

B. FORMES POSSIBLES DE LA TOXOPLASMOSE ACQUISE

Les formes fébriles de la toxoplasmose, qu'elles soient exanthématisques ou lymphadéniques, de même que les formes neurologiques et les atteintes ophtalmologiques, possèdent des bases cliniques, parasitologiques, sérologiques, histo-pathologiques telles qu'on ne peut plus à l'heure actuelle les nier.

D'autres formes au contraire ont été publiées sans arguments toujours suffisamment précis et sont ainsi beaucoup plus discutables. Ces formes sont les formes hépatiques, les formes pulmonaires, les formes anémiques et ostéo-articulaires.

1° FORMES HÉPATIQUES DE LA TOXOPLASMOSE ACQUISE.

Les malades se présentent avec un ictère ou un sub-ictère précédé par un épisode fébrile, avec frissons, céphalées, douleurs dans l'hypochondre.

L'examen clinique met en évidence des adénopathies généralisées, une rate de taille normale, des signes neurologiques normaux.

Les examens de laboratoire mettent en évidence le syndrome biologique sanguin commun à toute toxoplasmose acquise, légère anémie, lymphocytose, réactions sérologiques habituelles négatives. Il existe des signes de laboratoire d'hépatite, sinon de rétention biliaire, avec test de Mac Lagan, test de la galactosurie et bilirubinémie perturbés.

L'évolution de ces formes ictériques semble assez longue et surtout présenter des rechutes. Elle peut évoluer vers la guérison ou au contraire se compliquer. Les complications signalées sont :

— *une petite réaction méningée* avec dans le L.C.R. une réaction cellulaire et une hyper-albuminose ;

— *une petite atteinte cardiaque* objectivée par des modifications de l'onde T à l'électro-cardiogramme ;

— *une atteinte oculaire* avec au fond d'œil une rétinite pigmentaire péri-maculaire ou

— même passage à un *syndrome Bantien* avec gros foie, grosse rate, ascite, comme dans les observations de Kabelitz qui démontra l'origine de ce syndrome non seulement par la présence de toxoplasmes sur un frottis de moelle sternale, mais encore par un test tinctorial positif à 1/36 et une déviation du complément positive.

2° FORMES ANÉMIQUES.

Elles n'ont été signalées que par deux auteurs : Tomlinson en 1945 et Kabelitz en 1952.

Dans les deux cas signalés par ce dernier auteur il s'agissait d'une anémie pernicieuse avec achylie. Pour l'une de ces deux malades la cause de cette anémie semblait résider dans une gastrectomie pratiquée vingt ans auparavant, mais dans les deux cas l'auteur put mettre en évidence sur les frottis de moelle sternale, des amas typiques de toxoplasmes. Par ailleurs, les réactions sérologiques étaient positives.

La question qui se pose est de savoir si il y a une relation de cause à effet et dans ce cas s'il s'agit bien d'une toxoplasmose acquise ou d'une forme chronique de toxoplasmose congénitale. Que la toxoplasmose puisse donner une légère anémie cela paraît vraisemblable, mais qu'elle puisse être responsable d'un syndrome Biermérien cela paraît très peu probable et demande à être vérifié.

3° FORMES PULMONAIRES DE LA TOXOPLASMOSE ACQUISE.

Elles semblent bien probables mais aucune observation de forme pulmonaire isolée n'a été publiée.

On ne retrouve au cours des descriptions des formes lymphadéniques que la présence d'adénopathies hilaires, de réaction pleurale discrète et même d'un infiltrant labile. Mais les auteurs ne précisent pas davantage.

Par ailleurs, il semble bien d'après l'observation que nous apportons (n° 1) que la toxoplasmose pulmonaire acquise isolée puisse exister. En effet, notre malade commença par une atteinte pneumonique ou broncho-pneumonique qui guérit sous forme d'une miliaire calcifiée, qui radiologiquement, semble avoir un caractère assez particulier qui rappelle davantage l'histoplasmose que la tuberculose.

Enfin, les formes terminales des toxoplasmose acquises graves semblent bien toujours être accompagnées de signes pulmonaires importants, non seulement fonctionnels, dyspnée et cyanose, mais aussi physiques, radiologiques et histopathologiques, signant la pneumonie ou la broncho-pneumonie interstitielle.

Des recherches plus précises permettront peut-être de rattacher certains infiltrats labiles, ou certaines miliaries, ou épisodes broncho-pneumoniques à la toxoplasmose.

4° FORMES SYNOVIO-ARTICULAIRES DE LA TOXOPLASMOSE ACQUISE.

Si les arthralgies ont été signalées parmi les symptômes généraux de l'infection toxoplasmique, une atteinte prédominante d'une articulation n'a jamais été rapportée avant nos observations.

Dans deux premières observations nous avons rapporté une localisation synoviale de la toxoplasmose. Mais ces observations ne sont basées que sur des sérologies positives à la toxoplasmose, sans étude de la courbe des anticorps. La biopsie synoviale ne montrait aucun toxoplasme. La syphilis et la tuberculose étaient écartées avec certitude.

Dans une troisième observation, il s'agit d'une atteinte ostéo-articulaire purulente, où non seulement la sérologie toxoplasmique a été positive, mais où il a été possible, après trois passages chez la souris, d'isoler une souche de toxoplasmes à partir du pus articulaire.

Avant d'affirmer que le toxoplasme puisse donner de telles lésions, des études plus précises, histologiques en particulier, doivent être entreprises.

C. FORMES LATENTES DE LA TOXOPLASMOSE ACQUISE

Ces formes sont difficiles elles aussi à affirmer. Cependant, ce sont celles des mères qui se sont contaminées de façon inapparente pendant leur grossesse et qui ont donné naissance à un enfant certainement atteint de toxoplasmose, puisque c'est le seul cas possible d'une telle transmission. En effet, si la mère s'était contaminée longtemps auparavant, elle aurait possédé un titre d'anticorps suffisamment élevé pour protéger le fœtus, comme c'est le cas de ces mêmes mères qui, après un premier accident, ont mis au monde des enfants sains.

Dans ces cas, on ne relève qu'une asthénie importante accompagnée quelquefois de troubles psychiques, dépressifs, qui peuvent non seulement précéder l'accouchement, mais encore le suivre pendant quelques mois. Il semble exister aussi une légère anémie sans qu'on possède plus de précisions.

En dehors de ces formes, ce sont celles de malades qui sont morts d'accidents et chez qui on a découvert par hasard des pseudo-kystes dans un viscère. Dans ces cas il est impossible d'éliminer une toxoplasmose congénitale.

Enfin, dans ce groupe rentrent les personnes qui au cours d'une enquête systématique présentent un taux d'anticorps élevé, bien que de santé excellente. Ce sont les *formes sérologiques* de l'infection toxoplasmique, sans que celle-ci n'ait passé le stade de maladie. Cette forme est en tous points comparable à celle des individus présentant une cuti-réaction positive à la tuberculine. Ils ne sont pas tuberculeux pour autant. Dans le cas de la toxoplasmose, il en est certainement ainsi. La majorité des individus font leur primo-infection toxoplasmique à bas bruit, objectivée uniquement par un test sérologique ou une intradermo-réaction positive. Un très petit nombre fera au contraire une toxoplasmose maladie.

Et de même qu'on ne rapporte pas à la tuberculose toute affection survenant chez un individu à cuti positive, de même un individu porteur d'anticorps toxoplasmiques ne présente pas obligatoirement une toxoplasmose maladie. Pour admettre qu'une affection plus ou moins aiguë soit d'origine toxoplasmique il faut pouvoir montrer l'apparition des anticorps à un titre de plus en plus élevé puis décroissant. Mais un individu

peut après sa primo-infection toxoplasmique conserver un titre d'anticorps plus ou moins bas et à l'occasion d'un épisode aigu ce titre ne pourra suffire à en affirmer l'origine toxoplasmique.

Cette conception de l'infection toxoplasmique permet d'expliquer pourquoi un assez grand nombre d'adultes présentent des anticorps, permet de rattacher à la primo-infection toxoplasmique une certaine atteinte de l'état général avec adénopathie et lymphocytose, le plus souvent bénigne et passant presque toujours inaperçue, permet enfin d'être plus rigoureux et de ne pas multiplier les formes cliniques de la toxoplasmose sur le seul argument d'une sérologie à titre bas. Dans ces cas on ne nie pas l'existence de la toxoplasmose, on nie seulement sa responsabilité.

CHAPITRE III

DIAGNOSTIC DE LA TOXOPLASMOSE ACQUISE

Le diagnostic de la toxoplasmose acquise ne peut pas être posé sur la seule scène clinique. Si une fièvre exanthématique, une angine fébrile avec adénopathies généralisées, une méningite lymphocytaire à liquide clair ou une encéphalite, une choroïdite œdémateuse se présentent, l'étiologie de tels syndromes ne pourra absolument pas être affirmé par l'examen clinique isolé. Tout au plus il pourra orienter les recherches biologiques, et pousser les investigations du côté d'une rickettsiose, d'un virus, d'une leptospirose, d'une bacilliose ou d'une spécificité.

Aussi le diagnostic de toxoplasmose acquise ne pourra être que biologique. Il faudra ou mettre en évidence le toxoplasme lui-même ou montrer l'apparition des anticorps.

La découverte du toxoplasme au cours de la maladie est possible et variable suivant l'atteinte prédominante. Ce sera tantôt dans le L.C.R., qui montrera par ailleurs une réaction cellulaire lymphocytaire et hyper-albuminose, tantôt dans le sang ce qui est rare dont l'aspect est modifié, anémie, lymphocytose avec leucocytose, légère éosinophilie, tantôt dans la moelle osseuse, soit isolé, soit en amas plus nombreux, soit libre, soit intracellulaire, avec une réaction réticulocytaire, plasmocytaire et éosinophilique, tantôt dans un fragment de muscle sous forme de pseudokystes ovalaires enserrant jusqu'à une centaine de parasites, tantôt dans la sérosité d'une papule éruptive ou sur une biopsie cutanée d'un tel élément. Ces découvertes sont possibles dans un certain nombre de cas, mais aléatoires et difficiles dans les cas où les parasites sont peu nombreux, aussi il faut s'aider :

De l'inoculation aux animaux de laboratoire. Il faut utiliser de préférence la souris qui ne présente à peu près jamais de toxoplasmose spontanée, comme Sabin ou Frenkel l'ont

observé. Il faut inoculer la suspension douteuse par voie intrapéritonéale et par voie intra-cérébrale. Pour chaque inoculation utiliser un lot de six souris. Puis pratiquer ensuite des passages à partir de la sérosité péritonéale et de broyats d'organes (foie, rate, cerveau), soit avant le dixième jour pour que la souris n'ait pas encore eut le temps de faire des anticorps neutralisants, soit plus tardivement vers le quinzième ou vingtième jour pour que l'infection ait eu le temps de se développer si la souche est peu virulente. Les auteurs sont sur ce chapitre assez divergeants. Il faudra aussi inoculer au moins deux cobayes car dans certains cas il peut être plus sensible que la souris à une souche de faible virulence ; mais dans ce cas, il faut prévoir la possibilité d'une infection latente réveillée par les passages successifs et faire des contrôles dans l'élevage. Le cobaye offre aussi la possibilité de pratiquer avant l'inoculation une réaction sérologique, s'assurer de sa négativité et contrôler un mois plus tard en l'absence de maladie apparente la présence ou l'absence d'anticorps.

Mais ces deux examens qui apportent la preuve parasitologique indiscutable de la toxoplasmose peuvent être ou irréalisable (absence de laboratoire spécialisé) ou négatifs et il faudra alors avoir recours aux réactions sérologiques.

Dans le cas où l'on ne possède que cette méthode il faut être rigoureux dans l'interprétation des résultats.

Il faut utiliser dans la mesure du possible au moins deux des réactions suivantes, le test de Sabin-Feldman ou test de toxoplasmolyse, la déviation du complément à des dilutions croissantes, l'intradermo-réaction à la toxoplasmine diluée à 1/100.

Le cas idéal serait celui où le début clinique de l'affection étant connu on obtiendrait à ce moment des réactions négatives avec les trois réactions. Quinze jours plus tard le test de toxoplasmolyse se positiverait puis une semaine environ après la déviation du complément puis enfin en dernier lieu l'intradermo-réaction. On verrait par la suite le titre des anticorps s'élever aussi bien avec l'une qu'avec l'autre des réactions sérologiques ; puis au bout de plusieurs mois le taux de la déviation du complément s'abaisser assez rapidement et même se négativer alors que celui du test tinctorial se stabiliserait à un taux fixe et que l'intradermo-réaction persisterait positive.

Une courbe des anticorps ainsi suivie pendant plusieurs mois et donnant à leur sommet des titres importants voisins de 1/5.000 pour le test tinctorial, voisins de 1/60 pour la déviation du complément surtout si tous les autres sérodiagnostics sont négatifs, apportent au diagnostic une certitude qui à notre avis est du même ordre que la découverte du parasite.

Enfin dans certains cas le diagnostic n'ayant pas été porté pendant le cours de la maladie ce sont *les découvertes de l'autopsie et les examens histologiques* qui apporteront la preuve de la toxoplasmose.

Nous ne voulons pas faire un chapitre d'anatomopathologie à propos de la toxoplasmose acquise car ses lésions anatomiques sont dans l'ensemble assez superposables à celles de la toxoplasmose congénitale bien connue et dont on trouvera l'exposé détaillé soit dans la thèse lyonnaise de Mlle Charrière, soit dans l'ouvrage de Frenkel et Friedlander.

Mis à part la *découverte du parasite* soit isolé soit tassé à l'intérieur de pseudokystes soit intracellulaire dans des macrophages dans les tissus, cortex, substance blanche cérébrale, tronc cérébral, moelle épinière, muscles striés, myocarde, foie, rate, poumons ou globes oculaires, il existe une réaction inflammatoire commune présente dans tous les tissus atteints. Réaction qui n'est pas spécifique, mais qui doit orienter la recherche et faire rechercher avec attention le toxoplasme.

Il s'agit au début *d'infiltrats cellulaires irréguliers* de petite taille au voisinage ou même centrés sur un petit vaisseau. Ces amas cellulaires sont formés surtout de cellules mononuclées, lymphocytes, plasmocytes, cellules épithélioïdes, et même cellules géantes, quelquefois polynucléaires éosinophiles.

A un stade plus avancé, c'est un *foyer granulomateux à centre nécrotique*. Il existe à la périphérie la même infiltration cellulaire, mais au centre existe en plus une zone de nécrose avec des macrophages bourrés de débris nucléaires. La taille de ces foyers nécrotiques peut atteindre 15 mm.

Il existe en plus une inflammation des parois vasculaires à cellules mononuclées portant autant sur l'endothélium que sur l'adventice, de même qu'une atteinte périvasculaire.

La grande différence semble être l'absence de cicatrisation avec dépôt calcaire qui caractérise les lésions congénitales, fait probablement dû à la rapidité de l'évolution.

CHAPITRE IV

TRAITEMENT DE LA TOXOPLASMOSE ACQUISE

Le traitement spécifique de la toxoplasmose acquise est encore à découvrir. Si dans certaines observations l'action des sulfamides semblent avoir eu une action heureuse (cas de Robinson) dans la majorité des cas mortels, l'issue fatale ne pût être entravée par aucun médicament (sulfamides, auréomycine, chloroquine, cortisone).

Si nous devons proposer un traitement en clinique humaine il nous est nécessaire de nous rapporter à l'expérimentation sur l'animal. Comme nous l'avons vu dans la première partie de ce travail il nous semble que deux séries de corps chimiques doivent être retenus en pratique, les sulfamides et les sulfones.

Parmi les sulfamides, il faut s'adresser surtout au groupe des sulfathiazoles et des sulfapyrimidines et peut-être à leur association.

Parmi les sulfones, si expérimentalement c'est la sulfonamide qui est la plus active, on aura avantage en clinique humaine à utiliser des sulfones moins toxiques.

Les doses à utiliser varieront avec la gravité de l'affection, mais dans un cas grave, dont la preuve sera absolue, on est autorisé à risquer les accidents d'intoxication, sachant que la mort est presque fatale sans thérapeutique.

Enfin, mais ceci n'est pas encore réalisable, il sera peut-être dans l'avenir intéressant d'utiliser la sérothérapie qui permettra d'attendre que l'individu sécrète lui-même des anticorps neutralisants.

Bien entendu, les thérapeutiques symptomatiques devront chaque fois que cela sera nécessaire, être administrées.

CONCLUSIONS

1° La description cytologique du toxoplasme vivant au microscope à contraste de phase permet une étude :

— des mouvements de cet organisme qui sont de deux sortes, mouvements d'ensemble (soit de l'extrémité effilée seule, soit du parasite entier qui se déplace en rampant), mouvements des parois qui subissent de fortes ondulations contractiles qui vont de l'extrémité arrondie à l'extrémité effilée.

— du phénomène de lyse cytoplasmique sous l'influence de divers agents mécaniques, chimiques ou immunologiques.

Une image de schizogénie vraie qui a pu être microphotographiée a été observée et nous incite à classer le « *Toxoplasma gondii* » (NICOLLE et MANCEAUX, 1908) dans le groupe des sporozoaires à côté de l'hématozoaire du paludisme.

2° De toutes les méthodes sérologiques utilisées pour le diagnostic de la toxoplasmose humaine nous en avons retenu deux :

— le dye-test ou test tinctorial ou test de toxoplasmyse. Ce test est de pratique difficile car de nombreux facteurs peuvent varier d'un jour à l'autre (complément, colorant, suspension toxoplasmique). Aussi après des essais pourtant satisfaisants nous avons dû abandonner ce test qui reste cependant un test quantitatif de grande valeur.

— La déviation du complément avec un antigène préparé à partir de l'ascite de cobaye infecté, en utilisant une technique de fixation à 37° pendant une heure, fut pratiquée plus de 750 fois. Les sérums à tester sont dilués au 1/5, 1/15, 1/30 et les résultats d'hémolyse appréciés en croix. La clinique peut tenir compte des résultats positifs égaux ou supérieurs à la

dilution 1/15. Ce test quantitatif est moins sensible que le test de toxoplasmyse, les anticorps mis en évidence par cette méthode apparaissant plus tardivement et disparaissant plus rapidement. C'est le test de la toxoplasme acquise par excellence.

3° Des enquêtes sérologiques pratiquées soit avec la toxoplasmine intradermique seule, soit couplée avec la déviation du complément, ou cette dernière étant utilisée seule, ont montré :

- que dans un groupe témoin d'adultes sains il n'y avait que 8,5 % de réactions positives ;

- que dans un groupe de mères de prématurés ou de mort-nés le pourcentage monte à 35 % ;

- que dans le groupe des sérums envoyés par les services d'ophtalmologie pour choroïdite le pourcentage atteint 24 % ;

- que dans le groupe des sérums expédiés par les services de pédiatrie pour « encéphalopathie » ce pourcentage atteint 29 %.

4° Les corps suivants se sont montrés inefficaces dans le traitement de la toxoplasme aiguë expérimentale de la souris : terramycine, bacitracine, histoplasmine, actidione, une pentamidine, un sel de pipérazine, un sel de conessine, l'isoniazide, l'huile de chaulmoogra, une sulfadiméthylpyrimidine, l'antigénothérapie, la sérothérapie.

Seule la sulfone-mère a eu une action remarquable et prolongée donnant une survie qui est à l'heure actuelle de plus de cinquante jours.

5° La toxoplasme humaine acquise est étudiée de préférence à la toxoplasme congénitale dont la connaissance est maintenant basée sur plus d'une centaine d'observations. La toxoplasme acquise est elle beaucoup plus rare, les observations de la littérature ont été groupées sous trois rubriques, celles qui sont indiscutables avec preuves sérologiques, anatomopathologiques et parasitologiques, celles qui sont très vraisemblables dont l'étiologie est basée sur l'étude sérologique avec courbe de l'évolution du taux des anticorps sériques, celles enfin où l'on ne possède que la découverte souvent fortuite du toxoplasme *in vivo* ou *postmortem* dans les tissus, ou que sur un examen sérologique isolé et de titre incertain.

Nous apportons ensuite sept observations personnelles de toxoplasmose acquise. Pour l'une il s'est agit d'une pneumopathie récidivante qui s'est calcifiée et qui quinze ans après a fait une récédive sous la forme d'une ostéo-arthrite purulente. L'étude sérologique est en faveur de la toxoplasmose, l'inoculation du pus articulaire à la souris a montré au troisième passage des toxoplasmes dans le cerveau, le péritoine, la rate. Dans un autre cas, la sérologie très positive et la découverte d'une forme parasitaire dans le myélogramme ressemblant à certaines formes de toxoplasmes intra-cellulaires fait poser le problème de la toxoplasmose inapparente. Dans les trois autres cas, il s'agit d'une forme spéciale de toxoplasmose oculaire acquise, choréïdite juxtapapillaire dont la nature toxoplasmique n'est signée que par l'étude de la courbe des anticorps sériques.

6° Les formes cliniques de la toxoplasmose acquise peuvent ainsi être définies :

— une forme exanthématique souvent accompagnée de myocardite et d'encéphalite ;

— une forme encéphalitique ou méningétique qui atteint surtout l'enfant ;

— une forme lymphadénique qui se rapproche de la mononucléose infectieuse qui peut se voir chez l'enfant comme chez l'adulte et qui serait la forme la plus fréquente de primo-infection toxoplasmique ;

— une forme hépatique ou hépatosplénique réalisant des tableaux d'ictères à rechute et qui peuvent évoluer vers un syndrome Bantien ;

— une forme pulmonaire observée surtout comme forme terminale des formes généralisées mais qui peut aussi exister isolée et guérir sous forme d'une miliaire calcifiée ;

— une forme synoviale ou ostéo-articulaire ;

— des formes oculaires qui peuvent atteindre tous les segments de l'œil : uvéite, kératite, chorioretinite maculaire ou juxtapapillaire.

Le diagnostic de certitude est basé sur la découverte *in vivo* du toxoplasme et sur l'étude du titre des anticorps.

Au point de vue thérapeutique aucun médicament ne s'est encore montré actif chez l'homme, nous conseillons l'emploi des sulfones, meilleur agent curatif de la toxoplasmose expérimentale.

Vu :

LE DOYEN :

A.-H. HERMANN.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :

SÉDALLIAN.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 12 Juin 1953

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

A. ALLIX.

REMERCIEMENTS

Au terme de ce travail, il serait injuste de ne pas remercier tous ceux et toutes celles qui nous ont aidé dans l'élaboration de cette thèse. Nos premiers remerciements vont à Mlle Piraud à qui aucun titre ne convient mieux que celui de maîtresse de maison du laboratoire dont elle est l'âme, c'est elle qui nous a appris toutes les techniques, c'est elle qui nous a préparé toutes nos coupes histologiques, qui a entretenu nos souches pendant nos absences. Nous remercions aussi tous nos camarades et amis qui dans les hôpitaux ont pratiqué intra-dermo-réactions et prises de sang en séries pour nos enquêtes systématiques, R. Lambert, A. Drapier, J. Goby, Grambert, H. de Faucher. Nous remercions aussi les élèves du diplôme de Parasitologie qui nous ont aidé dans des recherches bibliographiques Perrin et Viala, enfin notre ami P. Faure qui fut le collaborateur de toutes les heures pendant cette dernière année et qui prépare sa thèse sur l'épidémiologie de la toxoplasmose. Nous remercions Mme Sournia de l'obligeance avec laquelle elle traduisit des articles suédois. Nous remercions notre camarade Godart qui tira parti au mieux de nos clichés photographiques et nous permit de reproduire quelques aspects intéressants du toxoplasme. Nous remercions celles qui dactylographièrent un texte trop souvent illisible ; nous remercions enfin notre éditeur qui accepta un manuscrit livré par morceaux au fur et à mesure de sa composition.

BIBLIOGRAPHIE

- ABBOTT, CAMP. — Extensive symmetrical cerebral calcification and chorioretinitis in identical twins (toxoplasmosis?). Clinical report of cases. *Bull. Los Angeles. Neur. Soc.* 12, 38-47, 1947.
- ADAMS. — Toxoplasmosis. *Staff Meeting Bulletin*, Hospital of the University of Minnesota. 17, 3, 1945.
- ADAMS, ADAMS, KABLER, COONEY. — Toxoplasmosis in children. *Pediatrics*. 2, 511-519, 1948.
- ADAMS, COONEY, ADAMS, KABLER. — Experimental Toxoplasmosis. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 70, 258-260 (Fev.) 1949.
- ADAMS, HORNS, EKLUND. — Toxoplasmosis in a large Minnesota family. *Journ. of Pediatrics*. 28, 165-171, 1946.
- ADAMS, KABLER, COONEY, ADAMS. — Diagnostic Tests for Toxoplasmosis. *Pediatrics*. 4, 490-497, 1949.
- ADIE. — Note on a parasite in the sparrow. *Indian Med. Graz.* 43, 176-180, 1908.
- ALLEGRE. — Toxoplasmose congénitale et hydrocéphalie. *Rev. Neurol.* 83 : 5, 462-465, 1950.
- ALM. — Nagot om Toxoplasmosens mikrobiologi. *Sv. Läkartidn.* 45, 333-341, 1948.
- ANSARI, MINOU. — Présence de toxoplasmes dans des frottis de conjonctive palpébrale humaine. *Bull. Soc. Path. Exot.* 41, 463-464, 1948.
- APPELBAUM, ALFRED. — Toxoplasmose humaine, rapport d'un cas chez adulte avec manifestations oculaires. *Ann. West. Med. Surg.* 1, 323-332, 1947.
- APPELMANS, BRUTSAERTS, OOMS, MORTELMANS. — Un cas de toxoplasmose congénitale. *Soc. Belge Opht.* 95, 492-502, 1950.
- AREVALO, ROMERO. — Consideraciones acerca de la toxoplasmosis humana. *Rev. Neuro. Psiquiatr.* 12, 129-194, 1949.
- AUGUSTINE, WEINMAN, MC ALLISTER. — Rapid and sterilizing effect of penicillin sodium in experimental relapsing fever infections and its ineffectiveness in the treatment of trypanosomiasis. (*Trypanosoma lewisi*) and toxoplasmosis. *Science*. 99, 10-20, 1944.
- BAIZE. — Toxoplasmose. *Bull. Med. (Paris)*. 66, 9, 1952.
- BALFOUR. — Toxoplasma. *J. Trop. Med.* 23, 68, 1920.
- BALLABRUGA, OPPENHEIMER. — Contribucion al conocimiento de la toxoplasmosis infantil. *Rev. Españ. Pediat.* 5, 59-71, 1949.

- BAMATTER. — La Toxoplasmose. *Annales Paediatrici*. 167, 347-349, 1946.
- La chorioretinite toxoplasmique. *Ophthalmologica*. 114, 340-357, 1947.
- Répercussions sur l'enfant des maladies infectieuses de la mère pendant la grossesse. *Bibliotheca Paediatrica*. S. Karger, Bales. 48, 60 pages, 1949.
- Deux maladies infectieuses à transmission uniplacentaire : rubéole et toxoplasmose. *Arch. Suisse Neuro. Psych.* p. 384, 1950.
- Neuere Gesichtspunkte in der Toxoplasmoseforschung. *Wien. Klin. Woch.* 64, 185-189, 1952.
- La toxoplasmose chez l'animal et chez l'homme. *Médecine et Hygiène*. N° 138-139-142. 1949.
- La toxoplasmose. *Médecine et Hygiène*. 10, 419-420, 1952.
- BAMATTER, BABAIANTZ. — Aspects radiologiques de la toxoplasmose et de l'histoplasmose. *J. Radiol. et Electrologie*. 31, 423-424, 1950.
- La semiologie radiologique de la toxoplasmose et de l'histoplasmose. *Radiologica Clinica*. 18, 273-275, 1949.
- BAMATTER, HABEGGER. — La Toxoplasmose en neurologie humaine. *Schweiz. Med. Wschr.* P. 372-375, 1952.
- BAMATTER, SUTER, LEVENBERGER, ROTH. — Demonstration über tierexperimentelle Untersuchungen mit Toxoplasma. *Schweiz. Zeits. f. Path. u. Bakt.* 11, 531-538, 1948.
- BARBAGALLO, SANGIORGI. — Sul comportamento elettroforetico delle sieroproteine di soggetti con prove cutanee e tintoriali positive per la toxoplasmosi. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 27, 90-91 1951.
- BARNETT, LEBHAR, LONGWORTH. — Congenital toxoplasmosis : case report with review of animal contacts. *Connecticut. M. J.* 16, 731-736, 1952.
- BAUER. — Toxoplasma gondii : Untersuchungen über Widerstandsfähigkeit gegen physikalische und chemische Einflüsse. *Zeitschr. f. Tropenmed. u. Parasit.* 3, 497-499, 1952.
- BETZ, CHRISTOPHE, CORNIL, HERMANNE. — Observation anatomoclinique de toxoplasmose. *Arch. Neurol. et Psychiatr. Belg.* 50, 314-321, 1950.
- BIAGI. — Cutirreacciones con toxoplasmina en Tampico. *Rev. Med. del Hosp. Gen.* 14, 191-195, 1951.
- BINKHORST. — Chorioretinitis toxoplasmatica. *Opht.* 113, 239, 1947.
- Toxoplasmosis. Een parasitologisch bevestigde diagnose. De betekenis van de klinisch verschijnselen bij infantiele Toxoplasmosis. *Maandschr. V. Kindergeneeskunde*. 1, 1-11, 1947.
- Toxoplasmosis. Report of four cases, with demonstration of parasites in one case. *Ophth.* 115, 65-77, 1948.

- Toxoplasmosis. A clinical serological, and histopathological study with special reference to the eye manifestations. Stenfert Kroese. Leiden 1948.
- Zur klinischen Diagnose des Augentoxoplasmose. Schweiz. Ges. f. Pädiatrie. Congrès, 12 juin 1948, Zurich.
- BIOCCA. — Osservazioni sulla posizione sistematica del toxoplasma. *Riv. Parassitol.* 10, 73, 1949.
- BIOCCA, NOBREGA. — Sobre a quimioterapia da toxoplasmose. *Arqiv. Inst. Biol. São-Paulo.* 16, 83-87, 1945 et *Arqiv. di Biologia.* 30, 63-66, 1945.
- Pesquisas sobre a imunidade na toxoplasmose. *Arqiv. de Biol. (São-Paulo)* 31, 82-85, 1947.
- BIOCCA, PASQUALI. — Therapeutic action of some sulfonamides on experimental toxoplasmosis. *Arqiv. Biol. São-Paulo*, 26, 107, 1942, et *Chem. Abstracts.* 39, 2133, 1945.
- BLANC. — Sur un cas de toxoplasmose canine observée en Tunisie. *Bull. Soc. Path. Exot.* 10, 377, 1917.
- BLANC, BRUNEAU. — Préparation d'un sérum animal neutralisant le virus de la toxoplasmose. *Bull. Acad. Nation. Méd.* 134, 240-244, 1950, et *Arch. Inst. Pasteur du Maroc.* 4, 291-297, 1951.
- BLANC, BRUNEAU, CHABAUD. — Quelques essais de transmission de la toxoplasmose par Arthropodes piqueurs. *Ann. Inst. Pasteur.* 78, 277-280, 1950, et *Arch. Inst. Pasteur du Maroc.* 4, 298-303, 1951.
- BLANC, HINTERMANN. — Un cas de toxoplasmose canine observée au Maroc. Grande réceptivité du « *Xerus getulus* » à l'infection expérimentale. *Arch. Inst. Pasteur du Maroc.* 3, 618-621, 1949.
- BLAND. — Glandular fever I. An experimental investigation. *Lancet.* 2, 521-524, 1930.
- Glandular fever II. The protozoal nature of the experimentale disease. *British J. of Exp. Pathology.* 116, 311-319, 1931, et *Proc. Roy. Soc. Med.* 23, 166, 1931.
- BOEZ. — Schizogonie et lésions pulmonaires dans un cas de toxoplasmose spontanée chez un chien. *C. R. Soc. Biol. Paris.* 85, 479-482, 1921.
- BOESEN. — Et Tilfaelde af Kongenit Toxoplasmose. *Ugeskd. f. Laeger.* 110, 226, 1948.
- BOGDAW. — Microcephaly with chorioretinopathy and cerebral calcification and internal hydrocephalus. *Proc. Roy. Soc. Med.* 44, 225-226, 1951.
- BONAMOUR. — Le colobome maculaire, séquelles de toxoplasmose. *Bull. Soc. Oph. de France.* 9, 993-997, 1949.
- BONSER. — Fatal intussusception of the canine caecum associated with the presence of toxoplasma in the circular muscle of the ileum. *J. Path. Bact.* 62, 650-653, 1950.
- BOURGUIGNON. — Un syndrome nouveau d'origine toxoplasmique vraisemblable. *Sem. Hôp. Paris.* 26, 472-473, 1950.

- BOURRET. — La toxoplasmose du lapin à Saint-Louis-du-Sénégal. *Bull. Soc. Path. Exot.* 4, 373, 1911.
- BRAT. — Zur Röntgendiagnose der Toxoplasmose. *Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit.* 3, 493-497, 1952.
- BRENNAN, BROWN, WARREN, VRANIAN. — A syndrome characterized by generalised cutaneous éruption, chorioretinitis and eosinophilia, probably due to chronic toxoplasma infection. *Ann. J. Méd.* 7, 431-436, 1949.
- BRINI. — Considérations générales à propos de la toxoplasmose latente. *Bull. Soc. Opht. France.* 9, 961-963, 1949.
- BRUCKNER. — Symptômes oculaires dans un cas de Toxoplasmose. *Bull. Soc. Oph. Paris.* 2, 254-258, 1947.
- BRUCKNER, DE HAAS, VAN DER VALK, BEDAUX, BINKHORST. — Das Vorkommen von uveitis bei kongenitale oder früh-infantile Meningoencephalitis. Mitteilung von drei Fälle. Im Festschrift zum 70 Geburtstag vom Herrn. Professor Brückner. Karger Verlag, Basel.
- BRUG, DEN HEYER, HAGA. — Toxoplasmose du lapin aux Indes orientales néerlandaises. *Ann. de Parasitol.* 3, 232-238, 1925.
- BRUG, VOS. — Toxoplasmosis hominis. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 86, 2956, 1942.
- BRUTSAERT. — La toxoplasmose humaine et son diagnostic. *Rev. Belge Pathol. Med. Exp.* 21, 261-276, 1951.
- BRUTSAERT, DANIS. — Chorioretinite toxoplasmique. *Bull. Soc. Belge Opht.* 92, 181, 1949.
- BUCHANAN, LARA-GONZALES. — Toxoplasma Encephalomyelitis. *Arch. Neurol. and Psychiat.* 53, 447-448, 1945.
- BUSACCA, NOBREGA, TRAPP. — Considérations sur 23 cas de chorioretinites chez des sujets adultes porteurs d'anticorps toxoplasmiques. *Bull. Soc. Fr. Opht.* p. 306-313, 1950.
- BUSACCA, NOBREGA, GIOVANNONI. — Recherches cliniques et expérimentales sur la toxoplasmose avec localisation oculaire. A paraître, 1953.
- BUTTITA, TERRANAU. — Risultati di intradermoreazione alla toxoplasmina eseguita sistematicamente in un gruppo di ammalati. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 27, 88-89, 1951.
- BUTTITA. — Sugli antigeni devianti il complemento nella toxoplasmosi. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 28, 332-334, 1952.
- CAGLIERIS, PORTA. — Considerazioni intorno alla toxoplasmosi dell adulto. Société italienne de neurologie, XI^e congrès national Naples, mai 1952. In *Acta Neurologica*. Année VII, p. 540-544 (août), 1952.
- CALLAHAN. — The incidence of toxoplasmic infection in the St-Louis Area. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 59, 68-70, 1945.
- CALLAHAN, RUSSEL, SMITH. — Human toxoplasmosis, clinico pathologic study with presentation of five cases and review of the literature. *Medecine.* 25, 343-397, 1946.
- CALLOT, PUECH. — Toxoplasmose du rat blanc. *Ann. Parasit. Humaine et Comparée.* 27, 51-53, 1952.

- CALMETTES, DEODATI, DEUMIE, JAMES. — A propos d'un cas de toxoplasmosc oculaire. *Revue d'O.N.O.* 21, 445-446, 1949.
- CALMETTES, DEODATI, GALLY. — Toxoplasmosc oculaire. *Arch. Ophth.* 10, 165, 1950.
- CAMPBELL, CLIFTON. — Adult toxoplasmosis in one Family. *Brain.* 73, 281-290, 1950.
- CARINI. — Reproduction expérimentale de la toxoplasmosc du lapin. *Bull. Soc. Path. Exot.* 2, 465, 1909.
- Infection spontanée du pigeon et du chien due au « toxoplasma cuniculi ». *Bull. Soc. Path. Exot.* 4, 518, 1911.
- CARINI, MACIEL. — Toxoplasmosc naturelle du chien. *Bull. Soc. Path. Exot.* 6, 681, 1913.
- Quelques hemoparasites du Brésil. *Bull. Soc. Path. Exot.* 9, 247-264, 1916.
- CARINI, MIGLIANO. — Sur un toxoplasme du cobaye (toxoplasma caviae). *Bull. Soc. Path. Exot.* 9, 435-436, 1916.
- CARROLL. — Manifestations radiologiques de l'encéphalomyélite toxoplasmique aiguë et guérie. *Radiology* (Détroit). 54, 554-558, 1950.
- CASTELLANI. — Note on certain protozoon-like Bodies in a case of protracted fever and splenomegaly. *J. of Trop. Med.* 17, 113-115, 1914.
- CATHIE. — Toxoplasmosc congénitale. *Quart. Journ. Méd.* 19, 57-67, 1950.
- CATHIE, DUDGEON. — The laboratory diagnosis of toxoplasmosis. *J. Clin. Path.* 2, 259-265, 1949.
- CHALMERS, KAMAR. — Toxoplasma pyrogenes Castellani. *J. Trop. Méd.* 23, 48, 1920.
- CHATTON, BLANC. — Notes et réflexions sur le toxoplasme et la toxoplasmosc du Gondi. *Arch. Inst. Past. Tunis.* 10, 1-40, 1917.
- Prédilection du « rhipicephalus sanguineus » pour le Gondi. Son rôle probable de vecteur de la toxoplasmosc. *Arch. Inst. Past. Tunis.* 10, 281, 1917-1918.
- CHARRIÈRE. — Considérations générales sur la Toxoplasmosc. *Thèse*, Lyon 1951.
- CHRISTEN, AGOSIN, PINO, JARPA, THIERMANN, NEGhme. — Primer caso confirmado de toxoplasmosis humana en Chile. *Rev. Med. Chile.* 79, 714-715, 1951.
- CHRISTIANSEN. — Toxoplasmosis hos harer in Danmark. *Medlemsblad for den danske dejrlägeförening.* 31, 93, 1948.
- CHRISTIANSEN, SIIM. — Toxoplasmosis in hares in Denmark. *Lancet.* 260, 1201-1203, 1951.
- COHRS. — Frühstadien der Encephalomyelitis toxoplasmotica beim Tier. *Deut. Zschr. Nerven.* 168, 226-236, 1952.
- COLES. — Blood parasites found in mammals, birds and fishes. *Parasitology.* 7, 17-61, 1914.

- COULON. — Présence d'un nouvel encéphalitozoon (encéphalitozoon brumpti) dans le liquide céphalo-rachidien d'un sujet atteint de méningite suraiguë. *Ann. Parasitologie*. 7, 449, 1929.
- COULSTON. — The coccidial nature of « avian toxoplasma ». *J. Parasitol.* 28, p. 16 (suppl. déc.), 1942.
- COUTELEN. — Existence d'une encéphalite toxoplasmique spontanée chez les Wombats. Un toxoplasme nouveau, « toxoplasma wenyoni », parasite de « phascolemys mitchelli » (Australia). *C. R. Soc. Biol. Paris*. 110, 1245-1247, 1932.
- Existence des toxoplasmes chez les Lacertiliens. Un Toxoplasme nouveau chez un Iguane de la Trinité. *C. R. Soc. Biol. Paris*. 110, 885-887, 1932.
- Existence d'une toxoplasmose spontanée et généralisée chez le furet. Un toxoplasme nouveau « toxoplasma laidlawi », parasites du « mustela ». (Putorius, putorius, var. furor.) *C. R. Soc. Biol. Paris*. 111, 284-287, 1932.
- COUTELEN, BIGUET, DOBY, DEBLOCK. — Toxoplasmose des vertébrés poïkilothermes. Unicité ou pluralité des espèces de toxoplasmes. *Bull. Soc. Path. Exot.* 45, 539-546, 1952.
- COVALEDA, CALVO, DURALL. — Acerca de la vitalidad y conservacion de las cepas de toxoplasma gondii. *Laboratorio* (Granada). 13, 1-8, 1952.
- COWEN, WOLF. — Toxoplasmosis in the monkey. acute final infection experimentally produced in a young « Macaca mulatta ». *J. Inf. Dis.* 77, 144-157, 1945.
- Experimental congenital toxoplasmosis. I. The vagina as a portal of entry of toxoplasma in the mouse. *J. Exp. Med.* 92, 393-402, 1950. — II. Transmission of toxoplasmosis to the placenta and fetus following vaginal infection in the pregnant mouse. *Ibidem*. 403-416. — III. Toxoplasmosis in the offspring of mice infected by the vaginal route. Incidence and manifestations of disease. *Ibidem*. 417-429.
- Experimental congenital toxoplasmosis : lesions in offspring of mice infected with toxoplasma by vaginal route ; observations on associated Hepatic injury. *J. Neuropath. et Exp. Neurol.* 10, 142-157, 1951.
- COWEN, WOLF, PAIGE. — Toxoplasmosis encephalomyelitis VI. Clinical diagnosis of infantile or congenital toxoplasmosis : survival beyond infancy. *Arch. Neur. and Psychiatry*. 48, 689-739, 1942.
- CROSS. — A cytologic study of toxoplasma with special reference to its effect on the host's cell. *J. Infect. Dis.* 80, 278-296, 1947.
- Diasone and Promin as therapeutic agents in experimental toxoplasmosis. *Proceed. Soc. Exp. Biol. Med.* 76, 548-551, 1951.
- Diasone, avlosulfone et sulphetrone dans un traitement de la toxoplasmose expérimentale. *A. J. of Tropical Medicine and Hygiène*. 1, 593-597, 1952.

- CROSS, ANIGSTEIN. — Chemotherapeutic study of experimental toxoplasmosis. *Texas Report on Biol. and Med.* 6, 260-265, 1948.
- The inflammatory reaction to toxoplasma in the omentum and peritoneal fluid of the mouse. *Americ. J. Trop. Med.* 29, 473-479, 1949.
- CROTHERS. — Toxoplasmic encephalitis. Clinical experience. *Arch. Neurol. and Psychiatry.* 49, 315-319, 1943.
- Clinical Experience with Toxoplasmic Encephalitis. *J. Nerv. and Ment. Dis.* 97, 86, 1943.
- CUBONI. — La toxoplasmosi vie di propagazione. procedimenti diagnostici. *Ann. d. San. Publica (Rome).* 12, 3-12, 1951.
- DAVEL, ELST, WINSSER, THIEL, VERLINDE. — Een toxoplasma, tijdens het leven geïsoleerd uit de liquor cerebrospinalis van een zuigeling. *Mschr. Kindergeneesk.* 16, 1, 1948.
- DEBRE, BERTRAND, BARGETON, MOZZICONACCI. — Toxoplasmose congénitale du nouveau-né. Observation anatomo-clinique. *Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris.* N° 13, 553-559, 1951.
- DEBRE, MOZZICONACCI, MANDE, LAVAT. — Sur la toxoplasmose. *Soc. Péd. Paris.* 18 janvier 1949. in *Arch. Franç. Pédiatrie.* 6, 95-96, 1949.
- DELTEIL. — Etat actuel de la question toxoplasmose. *Thèse Méd.* Paris. 1946.
- DEKKING. — Toxoplasmosis as a cause of congenital ocular abnormalitis. *Ophtalmologica.* 117, 1, 1949.
- DE MAESTRI. — Il quadro radiologico della toxoplasmosi. *Radiologia (Rome).* 6, 33-40, 1950.
- DEMBINSKA-WIDY, KUROWSKA-TAYLOROWA. — Contribution à la toxoplasmose congénitale chez l'enfant. *Pédiat. polska.* 26, 1229-1237, 1951.
- DE OLIVEIRA CAMPOS. — Toxoplasmose (nota sobre o primeiro caso observado en Portugal). *Rev. Clin. Inst. Maternal.* (Lisboa). 3, 9-24, 1951.
- DESCLAUX, MORLON. — Les psychoembryopathies toxoplasmiques. *Sem. Hôp. Paris.* 71, 3734-3740, 1950.
- DESCLAUX, SOULAIRAC, MORLON. — Oligophrénie et toxoplasmose. *Arch. Franç. Péd.* 6, 489-494, 1949.
- DE TONI. — Beitrag zur Kenntnis der Toxoplasmose und deren klinische Bedeutung in der Kinder Pathologie. *Ann. Paed.* 174, 240-244, 1948, et *Minerva Pediatrica.* 39, 157, 1948.
- La toxoplasmosi umana. *La settimana medica.* 38, 239-251, 1950.
- DIJKE, WOLF, COWEN, PAIGE, CAFFEY. — Toxoplasmic Encephalomyelitis. Significance of Roentgenographic Findings in the diagnosis of Infantile or Congenital Toxoplasmosis. *J. Roentgenol.* 47, 830, 1942.
- DI SIENO. — Primo caso de toxoplasmosi infantile in Milano. studio clinico-radiologico. *G. Mal. Infet. Parassit.* 1, 424-428, 1949.

- DONTENWILL. — Intrauteriner Fruchttod und Toxoplasmose. *Geburtsh. und Frauenheilk.* 2^e année, Heft 9, 792-799, (sept.) 1950.
- DOTY, MATTHEWS. — Toxoplasmosis ; clinical discussion with presentation of three new cases. *J. Michigan M. Soc.* 51. 1018-1020, (août) 1952.
- Dow. — Toxoplasmic encephalitis. Clinical finding in 2 patients from pacific north west. *J. A. M. A.* 30, 821, 1946.
- DRENOWSKI. — Toxoplasmen als zufälliger mikroskopischer Befund in menschlichen Blut. *Schweiz. Med. Wschr.* 77, 429-430, 1947.
- DREXLER. — Un cas de toxoplasmose périodique de l'adulte *Wien. Ztschr. f. Inn. Med. u. ihre Grenzgebiete.* 33, 195-200, 1953.
- DUBOIS. — Contribution à l'étude du diagnostic clinique et biologique de la toxoplasmose. *Thèse Méd.*, Paris 1950.
- DUKE-ELDER, GOLDSMITH. — Toxoplasmosis. *Recent advances in ophthalmology.* 4^e édition 178-191, 1951.
- DUNCAN, LEYS. — Toxoplasmosis. *Brit. Med. J.* 2, 1045, 1949.
- DUPONT. — Formes incomplètes de la toxoplasmose congénitale. *Thèse*, Paris 1950.
- EDMONDS. — Human toxoplasmosis, with report of a case. *Med. J. Australia*, 1, 456, 1949.
- EICHENWALD. — Human toxoplasmosis. *Cornell M. J.* 4, 8-15, 1949.
- Experimental toxoplasmosis. I. Transmission of the infection in utero and through the milk of lactating female mice. *Ann. J. Dis. Childr.* 76, 307-315, 1948. — II. Effect to sulfadiazine and antiserum on congenital toxoplasmosis in mice. *Proceed. Soc. Exp. Biol. Med.* 71, 45-49, 1949.
- ENGLESON. — Toxoplasmosis in children with reference to one particular case. *Acta Paediatrica.* 35, 258-267, 1948.
- Studies of toxoplasmosis family. sulphathiazole prophylaxis. *Acta Paediatrica. Stockholm.* 37, 359-362, 1949.
- EYLES. — Toxoplasma in the Norway rat. *J. Parasitology.* 38, 226-229, 1952.
- EYLES, COLEMAN. — Tests of 2, 4, diaminopyrimidines on toxoplasmosis. *Publ. Health. Rep.* 67, 249-252, 1952.
- FANKHAUSER. — Toxoplasmose beim Hund. *Schweiz. med. Woch.* 81, 336-338, 1951.
- La toxoplasmose chez le chien en Suisse. *Médecine et Hygiène.* N° 165, mars 1950.
- FARNARIER. — Chorioretinite toxoplasmique, étude clinique et biologique. *Bull. Soc. Franç. Opht.* p. 254-258, 1949.
- FARQUHAR. — Congénital toxoplasmosis. Report of two cases in twins. *Lancet.* 2, 562-564, 1950.
- FARQUHAR, TURNER. — Congénital toxoplasmosis. Report of two cases. *Arch. Dis. Childh.* 24, 137-142, 1949.

- FARRELL, DOCTON, CHAMBERLAN, COLE. — Toxoplasmosis I. Toxoplasma isolated from swine. *Amer. J. Veter. Res.* 13, 181-185, 1952.
- FEDOROVITCH. — Hemoparasites trouvés dans un cas de fièvre chronique. *Ann. Inst. Pasteur.* 30, 249, 1916.
- FEIGELSON-BERTHEAUD. — Contribution à l'étude biologique de la toxoplasmose. *Thèse Paris* 1951.
- FELDMAN, SABIN. — Skin reactions to toxoplasmic antigen in people of different ages without known history of infection. *Pediatrics.* 4, 789-804, 1949.
- FINDLAY, MIDDLETON. — Epidemic disease among the voles (microtus) with special reference of « toxoplasma ». *J. Animal Ecology.* 3, 150-160, 1934.
- FISHER. — Toxoplasma infection in english children. A survey with toxoplasmin intradermal antigen. *Lancet.* 261, 904-906, 1951.
- FOIS, VULLO. — Osservazioni sulla reattività cutanea alla toxoplasmina nella provincia di Sassari. *Pediatrics.* 60, 44-50, 1950.
- FRANCESCHETTI, BAMATTER. — Importance des lésions oculaires pour le diagnostic de la toxoplasmose chez l'homme. *Bull. Soc. Franç. Opht.* 60, 184-196, 1947.
- FRANÇOIS. — Quand devons-nous penser à la toxoplasmose ? *Ann. Ocul.* 11, 1022, 1951.
- FRANKE, HORST. — Zur Frühdiagnose und Therapie der Erwachsenen Toxoplasmose. *Deut. Med. Woch.* 76, 1049-1052, 1951.
- Zur Diagnose, Klinik und Therapie der Erwachsenen toxoplasmose. *Z. Klin. Med.* 149, 255-320, 1952.
- FREEMAN, PRYOR. — Toxoplasmosis in a nine yeard old girl. *J. Pediatrics.* 36, 365-369, 1950.
- FRENKEL. — Dermal hypersensitivity to toxoplasma antigens (Toxoplasmin). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 68, 634-639, 1948.
- Pathogenesis diagnosis and treatment of human toxoplasmosis. *J. A. M. A.* 140, 369-377, 1949.
- Uvetis and toxoplasmin sensitivity. *Ann. J. Opht.* 32, 127-135, 1949.
- Pathology of chronic toxoplasmosis in the golden hamster. *Amer. J. Path.* 27, 746-747, 1951.
- FRENKEL, FRIEDLANDER. — Toxoplasmosis, pathology of neonatal disease, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Public Health Service Publication.* N° 141, Washington 1951.
- FRENKEL, NAFFZIGER. — An early fatal case of infantile toxoplasmosis in California. *Calif. Med.* 72, 174-176, 1950.
- FREUDENBERG. — Acute infantile toxoplasmosis encephalitis. *Schweiz. Med. Wschr.* 77, 680-682, 1947.
- FRITZ. — Über die Möglichkeit einer Übertragung von Toxoplasma vom Hund auf den Menschen und über das Vorkommen des Erregers bei Tieren. *Revue Suisse de Zoologie.* 58, 449-456, 1951.

- Ueber den Nachweis von Toxoplasma mittels Tierversuch. *Schweiz Zeitscher. Allg. Path. Bact.* 14, 583-586, 1951.
- GALLY. — Toxoplasmose oculaire. *Thèse Méd.*, Toulouse 1949.
- GARD. — Toxoplasmosens laboratoriediagnostik och epidemiologi. *Nordisk. Med.* 45, 352-357, 1951.
- GARD, MAGNUSSON. — A glandular form of toxoplasmosis in connection with pregnancy. *Acta Med. Scandinavia.* 141, 59-64, 1951 et *Svenska Läkartidn.* 47, 2141-2148, 1950.
- GARD, MAGNUSSON, HAGBERG. — Congenital toxoplasmosis. *Acta Paediatrica.* 41, 13-51, 1952.
- GARD, MAGNUSSON, WAHLGREN, GILLE. — Congenital toxoplasmosis : clinical, histopathologic and parasitologic observations during life and at post mortem. *Pediatrics.* 4, 432-442, 1949.
- GASSER, SCHWARTZ. — Foetale Missbildungen mit Abnormen Verkalkungen als Folge intrauteriner Infektionen. *Helvetia Paediatrica Acta.* 2, 351-370, 1947.
- GEREBTZOFF, BETZ, THIRY. — Etude anatomoclinique d'un nouveau cas de toxoplasmose humaine. *Acta. Neur. et Psych. Belgica.* 53, 216-229, 1953.
- GINGRICH, DARROW. — The effect of endochin on experimental toxoplasmosis. *Ann. J. Trop. Med.* 31, 12-17, 1951.
- GIRAUD, BERNARD, ROBERT, GIRAUD. — Le problème du diagnostic dans la toxoplasmose infantile. A propos de 7 observations personnelles. *Marseille Medical.* 88^e année, 205-212, 1951.
- GIRAUD, RANQUE, BERNARD, ROBERT. — Un cas de toxoplasmose du nouveau-né par inoculation du liquide ventriculaire du cobaye. *Arch. Franç. de Pédiatrie.* 6, 66-68, 1949.
- GIRAUD H. — Contribution à l'étude de la toxoplasmose infantile. *Thèse Méd.*, Marseille 1949.
- GIROUD, GAILLARD. — Culture des toxoplasmes dans le poumon de lapin. *Bull. Soc. Path. Exot.* 44, 540-542, 1951.
- Action comparée de la terramycine et de l'auréomycine sur les toxoplasmes. *C. R. Acad. Sc.* 232, 1457-1459, 1951.
- GIROUD, GRJEBINE. — Fièvres exanthématiques au Moyen Congo et toxoplasmoses. *Bull. Soc. Path. Exot.* 44, 54-57, 1951.
- GIROUD, JADIN, REIZES. — Nouveaux résultats concernant les fièvres avec ulcération ou tache noire et les toxoplasmoses au Moyen Congo. *Bull. Soc. Path. Exot.* 44, 422-424, 1951.
- GIROUD, LE GAC. — Mise en évidence de toxoplasmes sur souris inoculées avec des broyats de « thrombicula le gaci » MARC ANDRÉ 1950, recueillis sur « Lemniscornys barbarus striatus » et sur « Mylomys cuninghamei alberti » capturés en Oubangui-Chari. *Bull. Soc. Path. Exot.* 45, 449-451, 1952.
- GLANZMANN. — Toxoplasmosis in Kindesalter. *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wissensch.* 2, 345-362, 1947.
- Nouveaux cas de toxoplasmose chez l'enfant. *Concours Médical.* p. 2385, 1958.

- Gegenwartsaufgaben des Kinderarztes. *Wiener Klin. Wschr.* 1948.
- GODLFREDSSEN. — Et nyt oftalmo neurologiskt syndrom ved toxoplasmose. *Nord Med.* 37, 507-508, 1948.
- GOMPERTS. — Het verband tussen chorioretinitis van Jensen en toxoplasma infectie. *Nederl. Oogheelk. Gesels.* p. 1310-1311, (mai) 1950.
- Chorioretinite et toxoplasmose. *Opht.* 120, 178-181, 1950.
- GRANDSTROM, MAGNUSSON. — Eye symptoms in toxoplasmosis observations on four cases in childhood. *Acta. Opht.* 26, 223-227, 1948.
- Chorioretinite toxoplasmique avec modifications de la macula, cause de strabisme chez l'enfant. *Arch. Franç. Pédiatr.* 6, 325-330, 1949.
- GRASSI, KASS. — Echec du traitement par la terramycine de la toxoplasmose experimentale aiguë. *Acta Path. et Microbiol. Scand.* 30, 243-298, 1952.
- GROCOTT. — A case of canine toxoplasmosis from the canal zone. *Ann. J. Trop. Med.* 30, 669-675, 1950.
- GUIMARAES. — Toxoplasmose humana. meningoencephalomyelitis toxoplasmica, ocorrência em adulto e em recém-nascido. *Mem. Inst. Oswaldo. Gruz.* 38, 257-320, 1943.
- GUIMARAES, MEYER. — Cultivo de « toxoplasma » NICOLLE et MANCEAUX 1908, em culturas de tecidos. *Rev. Brasil. Biol.* 2, 123, 1942.
- HARBOE. — Toxoplasma dye test titers of 1600 blood donors in Oslo. *Acta Path. Microb. Scand. Suppl.* 93, 325-331, 1952.
- HART, PAULLEY, RIVERS, WESTLAKE. — Toxoplasmosis. *Arch. Middlesex-Hosp.* 1, 26-50, 1951.
- HARTMANN, BRAUN-VALLON. — La toxoplasmose oculaire. *Ann. d'oculistique.* 179, 524-530, 1946.
- HATTIE. — Notes on two cases of naturally occurring toxoplasmosis of the dog in Bagdad. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.* p. 273-276, 1932.
- HAVLIK. — Experimentální přenos toxoplazmosy klišetém « Ornithodorus moubata ». *Casopis Lekarů Ceských.* 90, 1516-1618, 1951 (Prague).
- HEATH, ZUELZER. — Toxoplasmosis (report of Eye Findings in Twins). *Transact. Am. Ophth. Soc.* 119-131, 1944.
- Toxoplasmosis, report of ocular findings in infant twins. *Arch. of Ophth.* 34, 184-191, 1945.
- HEGNER, WOLFSON. — Toxoplasma like Parasites in Canaries infected with Plasmodium. *Americ. J. Hyg.* 27, 212-220, 1938, et 28, 437, 1938.
- HEIN. — Das Verhalten des Sabin-Feldman-Testes und der Westphalschen-Komplementbindungsreaktion, beim der Lungentuberculose. *Zeitsch. f. Tropenmed. u. Parasit.* 3, 339-356, 1952.

- HEIDELMAN. — Evaluation of toxoplasma neutralisation test in cases of chorioretinitis. *Arch. of Ophth.* 33, 28-39, 1945.
- HELLBRUGGE. — Über Toxoplasmose. *Dtsch. Med. Wschr.* p. 385, 1949.
- HEPDING. — Über Toxoplasmen (« toxoplasma gallinarum ») in der Retina eines Hühnes und über deren Beziehung zur Hünnerlämung. *Ztschr. f. In. Paras. Krank. u. Hyg. der Haustiere.* 55, 109-116, 1939.
- HERMAN. — Toxoplasma in North American Birds and Attempted Transmission to Canaries and chickens. *Am. J. Hyg.* 25, 303, 1937.
- HERTZBERG. — Toxoplasmosis : a review with a Report of three cases. *Med. J. Australia.* 2, 45-48, 1952.
- HEUYER, CREMIEUX, KOUPERNIK, LANG. — Un nouveau cas de Toxoplasmose avec séroréaction positive. *Arch. Franç. Pédiatr.* 8, 160-162, 1951.
- HEUYER, LEBOVICI, ROBERT, MARTINETTI. — Un cas de Toxoplasmose. Encéphalographie gazeuse. *Arch. Franç. Pédiatr.* 8, 35-36, 1951.
- HIRATO. — Notes on two cases of Toxoplasmosis observed among Raccoon-dogs in the vicinity of Sapporo. *Jap. J. Vet. Sci.* 1, 552, 1909.
- HOANG-XUAN-MAN. — Un cas de Toxoplasmose. *Bull. Soc. Oph. de France.* p. 570, 1950.
- HOGAN. — Toxoplasmic chorioretinitis. *Pac. Coast. Oto. Ophth. Soc. Trans.* 28, 83-100, 1947.
- Ocular Toxoplasmosis. *American Ophtalmological Society.* Edit. Columbia University Press. N. Y. 86 pages, 1951.
- HOLDEN, WHITEHEAD. — The radiological Appearance in Congenital Toxoplasmosis. *Brit. J. Radiol.* 24, 38-40, 1951.
- HOLM. — Ogonmanifestationer vid toxoplasmos. *Svenska Läkartidnigen.* 45, 387-394, 1948.
- HOLMDAHL. — Toxoplasmos och Graviditet. *Diss. Göteborg.* 1949.
- HOLTERMULLER, HERZOG. — Zur Toxoplasmos. *Arch. Kinderheilk.* 144, 1-11, 1952.
- HOLUND. — Kongenit Toxoplasmose. *Nordisk. Med.* 44, 1104-1105, 1950.
- HORST, HANN. — Hirnelektrische Untersuchungen (E.E.G.) bei cerebralen Form der Toxoplasmose des Erwachsenen. *Aerzt. Wschr.* 7, 537-539, 1952.
- HOUBEN. — De Chemotherapie van toxoplasmose. *Maandschr. Kindergeneesk.* 20, 213-217, 1952.
- HULPHERS, LILLEENGREN, RUBARTH. — Toxoplasmosis in Hare and Capercailzie. *Sv. Vet. Tidskr.* 52, 295-331, 1947.
- HUMPHRIES, GRULEE. — Toxoplasmosis. Methylene blue dye tests and mouse antigene skin test in one hundred two hospitalized children. *A. M. A. Am. J. Dis. Child.* 84, 580-586, 1952.
- HUTCHINSON. — Congenital toxoplasmosis, a report of two cases. *Arch. of Dis. of Child.* 24, 303, 1949.

- ISERLE, MARSALEK. — Nase zkusenostis toxoplasmosou u cloveka. *Casopis Lekaru Ceskych*. Prague. 88, 1423-1425, 1949.
- JACK. — Toxoplasmosis : Review of the literature and report of a case. *Med. J. Australia*. 1, 391-396, 1952.
- JACOBS, JONES. — The parasitemia in experimental toxoplasmosis. *J. Infect. Dis.* 87, 78-89, 1950.
- JACOBS, JONES, MELTON. — The survival of « *Toxoplasma gondii* » in various suspending media. *J. Parasitology*. 38, 293-297, 1952.
- The prevalence of Toxoplasmosis in wild pigeons. *J. Parasit.* 38, 457-461, 1952.
- JACOBY, SAGORIN. — Human toxoplasmosis in England. Report of a case. *Lancet*. 2, 926, 1948.
- JAMMES. — Un cas de Toxoplasmose. *J. Radiol. Electr. et Arch. Electr. Medic.* 30, 525-526, 1949.
- JANKU. — Pathogenese und pathologische Anatomie eines sogenannten angeborenen Makula Koloboms in einem normal grossen Auge und in einem Mikophthalmus mit Parasiten in der Netzhaut. *Z. Bl. f. die Ges. Ophthalm.* 12, 112, 1924.
- JASPER. — Toxoplasmosis in the dog. report of a new case. *J. Ann. Veter. Med. Assoc.* 118, 22-25, 1951.
- JELKE. — Ein Beitrag zur Kenntnis humaner Toxoplasmosis. *Ann. Paediatr.* Basel. 175, 434-456, 1950.
- Bidrag till kännedmen om human toxoplasmos. *Svenska Läkartidn.* 47, 1-19, 1950.
- JELLIFFE. — Congenital Toxoplasmosis in an African Child. *Arch. Dis. in Childhood*. 26, 258-260, 1951.
- JENSEN. — Toxoplasmosis foetalis. *Ugeskr. Laeg.* 113, 1397-1401, 1951.
- JOHNSON, FRIED, BROADDUSS, LAMFRON. — Use of neutralizing Antibody Test in Diagnostis of Human Toxoplasmic Choroïdites. *Arch. of Ophthal.* 36, 677-684, 1946.
- JUPTNER. — Die Toxoplasmose. *Mediz. Klinik.* 46, 789-792, 1951.
- KABELITZ. — Das *Toxoplasma gondii* im Sternalpunktat. *Klin. Wschr.* 30, 74-76, 1952.
- KABLER, COONEY. — Toxoplasmosis. *Minnesota Medic.* 30, 637-639, 1947.
- KAPLAN, BLUM, BLUMEN. — Encéphalite toxoplasmique avec micro-céphalie chorioretinite et calcifications intracrâniennes. *Sem. Hôp. Paris.* 95, 3982-3984, 1949.
- KASS. — Experimental toxoplasmosis. *Acta Path. Microb. Scand. Suppl.* 93, 321-324, 1952.
- KASS, ANDRUS, ADAMS, TURNER, FELDMAN. — Toxoplasmosis in the human adult. *Arch. In. Med.* 89. 759-782, 1952.
- KASS, STEEN. — Serological investigations of rabbits experimentally infected with « *toxoplasma gondii* ». *Acta Path. Microb. Scand.* 28, 169-173, 1951.

- Aureomycin treatment of acute experimental Toxoplasmosis in rabbits. *Acta. Path. Microbiol. Scandinavia*. 28, 169-173, 1951.
- KEAGY. — Toxoplasma in the chinchilla. *J. A. V. M. A.* 114, 15, 1949.
- KEAN, GROCOTT. — Asymptomatic toxoplasmosis. *Am. J. Trop. Med.* 27, 745-758, 1947.
- Sarcosporidiosis or Toxoplasmosis in man and guinea pig. *Ann. J. Path.* 21, 467-483, 1945.
- Congenital toxoplasmosis. *J. A. M. A.* 136, 104-108, 1948.
- KEMP, GISELE. — Zur Klinik und Epidemiologie der Toxoplasmose. *Klin. Woch.* 28, 602-606, 1950.
- KLENERMANN. — Congenital Toxoplasmosis. *South. African. Med. J.* 25, 273-274, 1951.
- KNAPP. — Diagnosis of diseases of the Inner Portion of the eye (toxoplasmosis). *Arch. Ophth.* 32, 430, 1944.
- Ueber Desinfektionsversuche am Erreger der Toxoplasmose. *Zentralbl. Bakt.* 159, 226-231, 1953.
- KOCH. — Tuberculous sclerosis and toxoplasmic encephalomyelitis. *J. A. M. A.* 122, 1267, 1943.
- KOCH, BOHN, FENNER, GRUTZNER. — Die chronische Erwachsenen Toxoplasmose. *Deut. Arch. Klin. Med.* 199, 340-358, 1952.
- KOCH, SCHORN, ULE. — Toxoplasmose. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 166, 315-348, 1951.
- KOCH, WOLF, COWEN, PAIGE. — Toxoplasmic encephalomyelitis significance of ocular lesions in the diagnosis of infantile or congenital toxoplasmosis. *Arch. of. Ophth.* 29, 1-25, 1943.
- KOZAR, WYSOCKA, SIKORSKA. — Cas de toxoplasmose congénitale. Valeur des épreuves de laboratoire pour le diagnostic. *Polski. Tygodnik. lekarski. Varsovie.* 7, 1165-1170, 1952.
- KOZAR, WYSOCKA, SIKORSKA. — Recherches sur l'infection par voie buccale avec les toxoplasmes. *Med. Dosw. Mikrobiol.* 4, 403, 1952.
- KRAUSE, SMITH. — The therapeutic treatment of Uveitis associated with toxoplasmosis. *Ann. J. Ophth.* 29, 977-980, 1946.
- KUDICKE. — Toxoplasmose. Eine Übersicht. *Med. Mschr.* 5, 822-828, 1951.
- KUGELMASS. — Developmental arrest by infantile toxoplasmosis. *N.Y. State J. Med.* 48, 208, 1948.
- KULIN, FAZEKAS, NIKODEMUSZ. — Human Toxoplasmosis. *Orv. Hetil.* 93, 20-25, 1952.
- KUNERT, SCHMIDTKE. — Zur Uebertragung von « Toxoplasma gondii » durch Fliegen. *Zeitschr. Hyg. Infekt. Krankh.* 136, 163-173, 1953.
- LANDAU. — Glandulär form av toxoplasmos hos barn. *Nordisk. Med.* 46, 1575, 1951.
- LANGE (DE). — Encephalitis toxoplasmatica. *Ned. Tijdschr. V. Geneesk.* 85, 1151, 1941.

- LANGHAM, SHOLL. — Canine Toxoplasmosis. *Ann. J. Path.* 25, 569-571, 1949.
- LAVAT. — Toxoplasmose oculaire. *Bull. Méd. Paris.* 66, 235-236, 1952.
- Toxoplasmose oculaire. *Thèse*, Paris 1953.
- LAVAT, LAVAT. — Sur la chorioretinite toxoplasmique d'après de nouveaux cas. *Bull. Mem. S.F.O.* 1952.
- LAVEN, WESTPHAL. — Die Übertragung von « *Toxoplasma gondii* » unter Besonderer Berücksichtigung des Blutes als Infektionsquelle. *Zeitschr. f. Tropenmed. u. Parasitol.* 2, 221-235, 1950.
- LAVERAN, MARULLAZ. — Recherches expérimentales sur le « *Toxoplasma gondii* ». *Bull. Soc. Path. Exot.* 6, 460-468, 1913.
- Sur deux hémamibes et un Toxoplasme de « *Diothirix luteus* ». *Bull. Soc. Path. Exot.* 7, 21-25, 1914.
- LAVIER. — La Toxoplasmose. *Presse Médicale.* p. 107, 1945.
- LELONG, DESMONT. — Sur la nature du test de Sabin et Feldman. *C. R. Soc. Biol.* 146, 207-209, 1952.
- L'emploi du microscope à contraste de phase dans la réaction de Sabin et Feldman. *C. R. Soc. Biol.* 145, 1660-1661, 1951.
- LELONG, RENARD, JOSEPH, DESMONT. — Un nouveau cas de Toxoplasmose congénitale du nourrisson. *Arch. Franç. Péd.* 5, 503-505, 1948.
- LELONG, ROSSIER, ALISON, LE TAN VINH, DESMONT, BOULARD, RIBIÈRE. — Deux cas de toxoplasmose congénitale du nourrisson. *Arch. Franç. Péd.* 5, 113-119, 1948.
- LELONG, LE TAN VINH, DESMONT, DUPRÉ-BOUTELOUP. — Un cas de toxoplasmose du nouveau-né. Isolement du parasite et étude anatomo-histologique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôpit. Paris.* 67, 541-553, 1951.
- LEVADITI. — Au sujet de certaines protozooses héréditaires humaines à localisation oculaire et nerveuse. *C. R. Soc. Biol.* 98, 297, 1928.
- LEVADITI, SANCHIS-BAYARRI, LÉPINE, SCHOEN. — Etude sur l'encéphalomyélite provoquée par le « *toxoplasma cuniculi* ». *Ann. Inst. Past.* 43, 673-736, et 1063, 1929.
- LEVADITI, SCHOEN, SANCHIS-BAYARRI. — L'infection toxoplasmique expérimentale de l'œil. *C. R. Soc. Biol.* 98, 1414, 1928.
- Recherches sur l'encéphalomyélite toxoplasmique du lapin. *C. R. Soc. Biol.* p. 292, 1928.
- Encéphalite spontanée du lapin, provoquée par le « *Toxoplasma cuniculi* ». *C. R. Soc. Biol.* 97, 1692, 1927.
- L'Encéphalomyélite Toxoplasmique chronique du lapin et de la souris. *C. R. Soc. Biol.* p. 37, 1928.
- LEVADITI, SCHOEN. — Présence d'un « *toxoplasma* » dans l'encéphale du « *cynocephalus babuin* ». *Bull. Soc. Path. Exot.* 26, 402, 1933.

- LEVIN, MOORE. — Fetal toxoplasmic encephalitis. a type of congenital cerebral disease. *J. Pediatrics*. 21, 673-679, 1942.
- LINZENMEIER. — Die Bedeutung des Speicheldrüsenvirus für den Menschen unter dem morphologischen Bild der Cytomegalie Versuch einer Abgrenzung von Erythroblastose und Toxoplasmos. *Zschr. Kinderh.* 71, 162-182, 1952.
- LIPPMANN. — De la connaissance des Toxoplasmoses. *Praxis*. 38, 950-951, 1949.
- LOCK. — Cultivation of « *Toxoplasma gondii* » in tissue culture in mammalian cells. *Lancet*, 264, 324-325, 1953.
- MACDONALD. — Toxoplasmosis. *Brit. Med. J.* 2, 1171, 1949.
- Serological diagnosis of human toxoplasmosis. *Lancet*. 256, 950-953, 1949.
- Incidence of toxoplasma infection in North-West England. Transmission of antibody from mother to foetus. *Lancet*. 259, 560-562, 1950.
- MAC FARLENE, RUCHMAN. — Cultivation of *Toxoplasma* in the Developing Chick Embryo. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 67, 1-4, 1948.
- MACHATTIE. — Notes on two cases of naturally occurring Toxoplasmosis of the dog in Bagdad. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Bond.* 32, 273, 1938.
- MAGNUSSON. — Toxoplasmic Encephalitis in a child infected in utero. *Acta. Psych. et Neurol. Suppl.* 46, 193-203, 1947.
- Toxoplasmosens Klinik. *Nordisk Med.* 45, 344-349, 1951.
- MAGNUSSON, WAHLGREN. — Human Toxoplasmosis : an Account of twelve cases in Sweden. *Acta. Path. et Microb. Scand.* 25, 215-233, 1948.
- MAKSTENIEKS. — Die Hautprobe, Farbstoffprobe und Komplementbindungsreaktion bei der Toxoplasmos. 6^e Congrès International. de Pediatric. Zürich. 1950.
- MANNHEIMER. — Toxoplasmos. *Sv. Läkartidn.* 46, 1753-1767, 1949.
- MANTZ, DAILEY, GROCOTT. — Toxoplasmosis in Panama : report of two additional cases. *Americ. J. Trop. Med.* 29, 895-908, 1949.
- MANWELL. — Avian Toxoplasmosis with Invasion of the Erythrocytes. *J. Parasitol.* 27, 245-251, 1941.
- MANWELL, COULSTON, BINCKLEY, JONES. — Mammalian and Avian Toxoplasmosis. *J. Inf. Dis.* 76, 1-14, 1945.
- MANWELL, DROBECK. — Mammalian Toxoplasmosis in Birds. *Exper. Parasit.* 1, 83-93, 1951.
- MARIANI. — Sull infezione sperimentale da *Toxoplasma* e su un protozoo di incerta classificazione. *Ann. di San. Pubblica.* 12, 13-17, 1951.
- MARKHAM. — Spontaneous *Toxoplasma* Encephalitis in the Guinea-pig. *Am. J. Hyg.* 26, 193-196, 1937.
- MAROTEL, PIERRON. — Une nouvelle maladie du lapin français : la Toxoplasmos. *Rev. Path. Comp.* p. 250, 1943, et *Rev. méd. Vétérin.* 6, 1943.

- Deux notes de clinique parasitaire sur la coccidiose bovine et la Toxoplasmose. *Rev. méd. Vét. de Lyon et de Toulouse*, 94, 112, 1943.
- MARULLAZ. — Au sujet d'un Toxoplasme des oiseaux. *Bull. Soc. Path. Exot.* 6, 323-326, 1913.
- MATHESON, THJOTTA, STEEN. — Toxoplasmachoriorietinitt. Meddelse omdet forste kjente tifelle av toxoplasmose. Norge. *Tidssk. Norske. Laegeforen.* 71, 111-112, 1951.
- MAYER. — Infantile toxoplasmosis-encephalitis. *Aerztl. Wschr.* 4, 36-42, 1949.
- MELLGREN. — Bidrag till toxoplasmosens patologiska anatomi. *Sv. Läkartidn.* 45, 341-348, 1948.
- MELLGREN, ALM, KJESSLER. — The isolation of Toxoplasma from the Human Placenta and Uterus. *Acta. Path. Microb. Scandinavica.* 30, 59-67, 1952.
- MELLO. — Un cas de Toxoplasmose du chien observé à Turin. *Bull. Soc. Path. Exot.* 3, 350, 1910.
- MESNIL, SARRAILHÉ. — Toxoplasmose expérimentale de la souris. Passages par les muqueuses, conservation du virus dans le cadavre. *C. R. Soc. Biol. Paris.* 74, 1325-1327, 1913.
- METZGER. — Description et classification des calcifications intracrâniennes chez l'enfant. *Thèse Méd. Paris*, 1951.
- MEYER, OLIVEIRA. — Resultados de 3 anos de observação de cultivo de « Toxoplasma » (Nicolle et Manceaux 1909) em cultura de tecido. *Rev. Bras. Biol.* 5, 145, 1945.
- MEYER, ROTH. — Weitere experimentelle Beobachtungen bei der Toxoplasma Infektion. *Schweiz. Zeitschr. Path. und Bakt.* 12, 513-517, 1949.
- MIDDENDORF. — Zur Frage der connatalen und erworbenen Toxoplasmose. *Med. Mschr.* 6, 501-505, 1952.
- MIETTINEN, OKSALA. — Toxoplasmosis. Report of a case. *Duodecim.* (Finnish) 46, 667, 1950.
- MIGLIANO. — Un caso de Toxoplasmose canina. *Brasil Med.* 26, 273, 1912.
- MILLER. — Infantile Toxoplasmosis. *J. of Pediatrics.* 30, 201-204, 1947.
- MILTZOW. — Ein Beitrag zur Klinik und zum Infection modus der Erwachsenen-Toxoplasmose. *Ztschr. F. ärztl. Fortbildung.* 46, 360-362, 1952.
- MOHR. — Toxoplasmose. Handbuch der Inneren Medizin, Bd 1 Infektionskrankh. Teil 2. p. 729-770, 1952.
- MOHR, WESTPHAL. — Zur Klinik und Therapie der Toxoplasmose. *Med. Klin.* 45, 1167-1168, 1950.
- MOLLER. — Toxoplasmosis vulpis vulpis (Fox toxoplasmosis). *Acta Path. Microb. Scand. Suppl.* 93, 308-320, 1952.
- MOOSER. — Toxoplasma in Zuchten weisser Mäuse. *Schweiz. Med. Woch.* 80, 1399-1400, 1950.

- MORO, GIURANNA. — Su di un caso di toxoplasmosi congenita accertata clinicamente, sierologicamente e parassitologicamente, con assenza di calcificazioni endocraniche e senza alterazioni anatomopatologiche a carico della massa encefalica. *Pedatria*. 58, 569-582, 1950.
- MOURIQUAND, BOULEZ, FAYARD, COMBE. — De la Toxoplasmose. *J. M. Lyon*. N° 729, p. 411, 1950.
- MUHLPFORDT. — Das Verhalten Sarcosporidien infizierter Tiere im Sero-Farbttest auf Toxoplasmose nach Sabin-Feldman. *Zeitschr. f. Tropenmed. u. Parasitol.* 3, 205-215, 1951.
- Das Verhalten vom « *Toxoplasma gondii* » (Stamm B K) in der Gewebekultur. *Ztschft. f. Tropenmed u. Parasitol.* 4, 53-64, 1952.
- MURPHY, FLANNERY. — Congenital Toxoplasmosis occurring in Identical Twins. *Ann. J. Dis. Children*. 84, 223-226, 1952.
- NAJERA. — Las toxoplasmosis : su importancia epidemiologica y sus relaciones con la embriopatia rubeolica. *An. Med. Pub. Santa-Fé*. 4, 111-186, 1952.
- NASS. — Contribution à l'étude de la Toxoplasmose. *Thèse Méd.* Paris, 1949.
- NEGHME, THIERMANN, PINO, CHRISTEN, AGOSIN. — Toxoplasmosis humana en Chile. Comunicacion preliminar. *Bol. Informaciones. Parasiturias Chilenas*. 7, 6-8, 1952.
- NEIDITSCH. — Klinische Beobachtungen an einigen Toxoplasmosefällen sowie Sektionsbefunde bei einem menschlichen Falle und bei Tieren. *Schweiz. Med. Wschr.* 81, 485-491, 1951.
- NELSON, MANTZ. — Active infantile toxoplasmosis. *J. Pediat.* 35, 378-380, 1949.
- NICOLAU. — Infection toxoplasmique spontanée du cobaye. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 110, 676, 1932.
- Nouvelles recherches expérimentales sur le « *Toxoplasma caviae* ». *C. R. Biol. Paris*. 113, 706-708, 1933.
- NICOLAU, BALMUS. — *Toxoplasma musculi*. *C. R. Soc. Biol. Paris*. 113, 1002, 1933.
- Toxoplasmose spontanée des souris et des cobayes. *C. R. Soc. Biol. Paris*. 115, 959, 1934.
- NICOLAU, KOPCIEWSKA. — Infection expérimentale des petits oiseaux avec le « *Toxoplasma canis* ». *C. R. Soc. Biol. Paris*. 119, 976, 1935.
- Toxoplasmose spontanée du chien. *Bull. Soc. Path. Exot.* 28, 490-498, 1935.
- Toxoplasmose spontanée du chimpanzé. *C. R. Soc. Biol. Paris*. 129, 179-181, 1938.
- Rage à virus fixe et « *Toxoplasma caviae* ». *C. R. Soc. Biol.* 113, 885, 1933.
- NICOLAU, RAVELO. — La réaction de fixation du complément dans le sérum et dans des extraits d'organes d'animaux atteints de Toxoplasmose expérimentale. *Bull. Soc. Path. Exot.* 30, 855, 1937.

- NICOLLE, CONOR. — La Toxoplasmose du Gondi, Maladie naturelle et maladie expérimentale. *Bull. Soc. Path. Exot.* 6, 160, 1913.
- NICOLLE, MANCEAUX. — Sur une infection à corps de Leishman (ou organismes voisins) du Gondi. *C. R. Acad. Sc.* 147, 763, 1908.
- Sur un protozoaire nouveau du Gondi. *C. R. Acad. Sc.* 148, 369, 1909.
- Sur un protozoaire nouveau du Gondi. *Toxoplasma. Arch. Inst. Past. Tunis.* 2, 97-103, 1909.
- NIETO. — Toxoplasmosis cerebral. Presentacion de un caso. *Rev. Mex. de Psiquiat.* 1, 139-143, 1951.
- NOBREGA, REIS. — Toxoplasma of Birds and Mammals Identical. *Arq. Inst. Biol. Sao-Paulo.* 13, 21, 1924.
- NOETZEL. — Tödlich verlaufene Toxoplasmainfektion beim Erwachsenen. *Klin. Wschr.* 29, 714, 1951.
- NOTT, WRIGHT, BOWIE, BEATTIE. — A case of Toxoplasmosis. *Brit. Med. J.* 4633, 905-907, 1949.
- OLAFSON, MONLUX. — Toxoplasma Infection in Animals. *The Cornell Veterinarian.* 32, 176, 1942.
- ORLANDELLI. — Toxoplasmosis in children : review of literature. *La Clinica Paediatrica.* 30, 339-348, 1948.
- ORTEGA. — Encéphalomyélite toxoplasmique. *Biol. Asso. Méd. Puerto-Rico.* 40, 169-172, 1948.
- OTTEN. — Recherches comparatives sur la valeur sérologique de l'épreuve du test coloré de Sabin-Feldman et les réactions de fixation de Westphal pour le diagnostic de la Toxoplasmose. *Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* 136, 133-140, 1953.
- OTTEN, PIEKARSKI, WESTPHAL. — Die Bedeutung der Toxoplasmose für die Veterinärmedizin. *Deut. Tierärztl. Woch.* 58, 24-26, 1951.
- OTTEN, WESTPHAL, KAJAHN. — Über das Vorkommen von Toxoplasmose beim Hunde. Statistische Erhebungen. *Monats. f. Prak. Tierheilk.* 5, 305-308, 1950.
- Zur Epidemiologie der Toxoplasmose. Der Hund als Infektionsquelle des Menschen. *Klin. Woch.* 29, 343-346, 1951.
- PAIGE, COWEN, WOLF. — Fetal encephalomyelitis : Prenatal inception of infantile toxoplasmosis. *Science.* 93, 548-549, 1941.
- Toxoplasmic encephalomyelitis. 5 further observations of infantile toxoplasmosis ; intrauterine inception of the disease, visceral manifestations. *Am. J. Dis. Child.* 63, 474-514, 1942.
- PAQUET. — Quelques considérations sur le diagnostic de la Toxoplasmose oculaire. *Thèse*, Paris 1951.
- PARAENSE. — A ausencia de ação terapeutica da Paludrine na toxoplasmose experimental. *Mem. Inst. Oswaldo. Cruz.* 46, 639-645, 1948.
- PARKER, HEATH, WOLFANG. — Toxoplasmosis report of ocular findings in infant twins. *Arch. of Ophth.* 33, 23-24, 1945.

- PEARLMAN. — Toxoplasmosis encephalomyelitis. *Med. Radiol. Photog.* 27, 25-27, 1951.
- PELTONEN. — Toxoplasmosis. A case of Family Infection. *Ann. Med. Intern. Fenniae*, 41, 127-133, 1952.
- PERRIN. — Toxoplasma and Encephalitozoon in Spontaneous and in Experimental Infections of Animals. A comparative study. *Arch. of Path.* 36, 568-578, 1943.
- PERRIN, BRIGHAM, PICKEN. — Toxoplasmosis in Wild Rats. *J. Inf. Dis.* 72, 91-96, 1943.
- PESME, DELBES. — Un cas probable de toxoplasmose oculaire. *Bull. Mem. S. F. O.* 132, (mai) 1948.
- PESSOA, CORREA. — Nota sobre toxoplasmas dos passaros. *Ann. Paulist. de Med. e. Cir.* 20, 103-106, 1929.
- PFEIFFER. — Toxoplasmosis « Report of two cases ». *Arch. of Ophth.* 34, 71-72, 1945.
- PIEKARSKI. — Zur Epidemiologie der Toxoplasmose. *Zeitschr. f. Parasitenk.* 14, 388-389, 1949.
- Menschliche Toxoplasmosis Infection in Deutschland. *Die Naturwissenschaften.* 36, 158, 1949.
- Toxoplasma Gondii als Parasit des Menschen und der Tiere. Eine Übersicht. *Zeitschr. f. Parasitenk.* 14, 583-625, 1950.
- Zur Parasitologie and Serologie des Toxoplasmosis. *Zentralbl. f. Bakt.* 155, 375-381, 1950.
- Zur Serologie der Toxoplasmose. *Klin. Mbl Augenhk.* 119, 1, 1951.
- PIEKARSKI, TORNE. — Zur Parasitologie, Pathologie, und Serologie tödlicher Infektionem mit « Toxoplasma gondii ». *Klin. Woch.* 28, 606-609, 1950.
- PIGEAUD, GARIN, LAMBERT. — Toxoplasmose humaine. Enquête épidémiologique dans une maternité lyonnaise. Utilisation du test intradermique à la Toxoplasmine. A paraître, 1953.
- PILLAT. — Histologische Befunde an Auge bei konnataler Toxoplasmose. *Wien. Klin. Woch.* 63, 628-631, 1951.
- Le dessin ophtalmologique de la Toxoplasmose récente de l'adulte. *Ost. Zeitsch. Kind.* 6, 38-52, 1951.
- PIMENTA, KRINSKY, SILVA, MAFFEI. — Probable case of cerebral Toxoplasmosis. *Rev. Paulista Medecine.* 37, 487-488, 1950.
- PINKERTON, HENDERSON. — Adult Toxoplasmosis. A previously unrecognized Disease Entity simulating the Thyphus-spotted fever Group. *J. A. M. A.* 116, 807-814, 1941.
- PINKERTON, WEINMANN. — Toxoplasma Infection in Man. *Arch. Path.* 30, 374-392, 1940.
- PIXELL. — Notes on Toxoplasma gondii. *Proc. Roy. Soc. Biol.* 87, 67, 1913.

- PLAS. — Dalsi prispevek k humanni toxoplasmose (Contribution à l'étude de la Toxoplasmose humaine.) *Casopis Lekaru Ceskych*. Prague. 91, 1099-1102, 1952.
- PLATE. — Bref note on the « *Toxoplasma pyrogenes* CASTELLANI 1913 ». *J. Trop. Med.* 17, 98, 1914.
- PLAUT. — The problem of Human *Toxoplasma* carriers. *Am. J. Path.* 22, 427-430, 1946.
- PLIMMER. — Notes on the Genus *Toxoplasma*, with a description of three new species. *Proc. Roy. Soc. Lond.* 89, 291-296, 1916.
- PLUVINAGE. — La Toxoplasmose. *Presse Medicale*. 49, 705-708, 1949.
- La Toxoplasmose humaine. *Presse Médicale*, 6 (déc.) 1949.
- Encéphalomyélite à toxoplasme. *Encyclop. Méd. Chir.* 17053 F., 1950.
- La Toxoplasmose humaine. *Suppl. Sem. Hôp. Paris*. 30 janvier 1952. Iconographie Méd. du Praticien, N° 9.
- PRATT, THOMAS, CANNON. — Sistemic infantile Toxoplasmosis. *Am. J. Path.* 22, 779-795, 1946.
- PRICK, PRICK-HOEFNAGELS. — Etude clinique et anatomo-pathologique de la Toxoplasmose chez l'homme. *Folia Psychiatrica, Neurol. Neurochir. Neerl.* 53, 352-386, 1950.
- PUECH. — Terramycine et Toxoplasmose expérimentale du lapin. *Ann. Parasit. Humaine et Comparée*. 27, 419-420, 1952.
- QUANDT. — Zur Frage der ausgeheilten Toxoplasmose. *Deutsche Zschr. Nervenheilk.* 166, 474-480, 1951.
- RABKIN, JAVETT. — Congenital Toxoplasmosis. Report of a case and a brief summary of the literature. *South. African. Med. J.* 26, 41-43, 1952.
- RACCUGLIA. — La Toxoplasmosi. *Ann. San. Pub. Roma*. 13, 425-516, 1952.
- RANQUE. — Etude radiologique de la Toxoplasmose, diagnostic différentiel des opacités intracrâniennes. Diplôme de Radiologie, n° 12, 1949.
- RATCLIFFE, WORTH. — Toxoplasmosis of captive wild birds and mammals. *Am. J. Path.* 27, 655-667, 1951.
- RAY, RAGHOVACHARI. — Note on « *Toxoplasma canis* » Infection in a Spaniel. *Indian J. Vet. Sci. and Animal Husbandry*, 11, 28, 32, 1941.
- REINAND. — Ett fall av toxoplasmos jänte kort överikt över toxoplasmosens klinik. *Sv. Läkartidn.* 45, 382-385, 1948.
- RICCI. — Congenital Toxoplasmosis. *Am. J. Ophth.* 29, 1590, 1946.
- RICHARD. — Toxoplasmose Congénitale. *Acta Paed. Belg.* 4, 49-58, 1950.
- RICHTER. — Meningo-encephalomyelitis néonatorum. Anatomic report of a case. *Arch. Neur. et Psychiatry.* 36, 1085-1100, 1936.

- RIEGER. — Aspect clinique de la Toxoplasmose acquise de l'adulte. *Klin. Mbl. Augenhk.* 119, 459-476, 1951.
- Augensymptome der erworbene Toxoplasmose der Erwachsenen. *Med. Klin.* 46, 792-796, 1951.
- Toxoplasmose. *Wien. Klin. Woch.* 63, 680-683, 1951.
- Augentoxoplasmose und Hepatitis epidemica. *Deut. Med. Woch.* 77, 1250-1253, 1952.
- Nouveau cas de rétinite exsudative centrale pour lequel on peut suspecter la Toxoplasmose acquise de l'adulte. *Klin. Mbl. Augenhk.* 120, 35-50, 1952.
- Sur des cas portant des réponses inexactes dans les tests de Toxoplasmose. *Wien. Klin. Woch.* Vienne. 64, 945-947, 1952.
- RIDLEY. — Toxoplasmosis, a summary of the disease with report of a case. *Br. J. of Opth.* 33, 397-407, 1949.
- RILEY, ARNEIL. — Toxoplasmosis complicated by Chickenpox and smallpox. Report of a case. *Lancet.* p. 564-565 (18 nov.), 1950.
- ROBERTSON. — Toxoplasmic encephalomyelitis with a report of two cases. *Med. J. of Australia.* 33, 449-452, 1946.
- ROBINSON. — A case of toxoplasmosis with recovery. *Ann. Paediatrici.* Basel. 168, 134-137, 1947.
- ROBSON. — Human Toxoplasmosis. A family case study. *North-West. Med.* 49, 42, 1950.
- ROCA-GARCIA, CAMACHO-GAMBA, ESQUERRA GOMEZ. — Un caso de toxoplasmosis congenita. *Rev. Colomb. Ped. Puericult.* 10, 238-276, 1951.
- RODANICHE, PINZON. — Spontaneous toxoplasmosis in the guinea-pig in Panama. *J. Parasitol.* 35, 152-154, 1949.
- RODHAIN. — Formation de pseudokystes au cours d'essais d'immunité croisée entre souches différentes de Toxoplasmes. *C. R. Soc. Biol.* 144, 719-722, 1950.
- La grande réceptivité des sciurides aux Toxoplasmes. *C. R. Soc. Biol.* 144, 717-719, 1950.
- Infection expérimentale par toxoplasmose de la marmotte en sommeil hivernal. *Ann. Soc. Belge de Méd. Trop.* 31, 487-493, 1951.
- RODHAIN, GERETZOFF. — Au sujet de la membrane limitant les pseudokystes des toxoplasmes. *C. R. Soc. Biol.* 145, 766-768, 1951.
- RODHAIN, HENDRIX. — Un cas d'infection spontanée par toxoplasma chez la marmotte. *C. R. Soc. Biol.* 142, 1583-1585, 1948.
- RODNEY, MITCHELL, REDNER, TURIN. — Infantile toxoplasmosis, report of a case with autopsy. *Pediatrics.* 5, 649, 1950.
- ROSENBUSCH. — Toxoplasmosis avium en los canarios. 7^e reunión de la Soc. Arg. Pathol. Reg. del Norte, 11, 904, 1931.

- ROTH, FRITZ. — Über das Vorkommen von Toxoplasma in der Schweiz und die Specicität des Neutralisations Tests. *Schweiz. Zeitschr. Allg. Path. und Bakt.* 13, 624-628, 1950.
- RUBARTH. — Diskussionanlägg v. 8te Skandinaviska Patolog. kongressen i Uppsala, juli 1947. *Acta Path.* 25, 235-236, 1948.
- RUCHMANN. — Occurence of toxoplasma neutralizing antibodies in various diseases conditions. *J. Lab. and Clin. Med.* 33, 87-95, 1948.
- RUCHMANN, FOWLER. — Localisation and persistence of toxoplasma in tissues of experimentally infected white rats. *Proceed. Soc. Exp. Biol. Med.* 76, 793-796, 1951.
- RUCHMANN, JOHANSMANN. — Biological properties of a strain of « Toxoplasma » recovered from a fatal case of congenital toxoplasmosis. *Am. J. Trop. Med.* 28, 687, 1948.
- RUCKER. — Seesaw nystagmus associated with choroiditis and positive neutralization test for toxoplasma. *Arch. of Ophth.* 35, 301-302, 1946.
- RYERSON. — Probable toxoplasmal chorioretinitis. *Am. J. of Ophth.* 30, 211-213, 1947.
- SABIN. — Isolation of a filtrable, transmissible agent with « neurolytic » properties from Toxoplasma-infected tissues. *Science.* 88, 189, 1938.
- Identification of the filtrable, transmissible neurolytic agent isolated from Toxoplasma-infected tissue as a new pleuropneumonia like microbe. *Science.* 87, 575, 1938.
 - Biological and Immunological identity of Toxoplasma of animal and human origin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 41, 75-80, 1939.
 - Toxoplasma encephalitis in children. *J.A.M.A.* 116, 801-807, 1941.
 - Toxoplasma Neutralizing antibody in human beings and morbid conditions associated with it. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 51, 6-10, 1942.
 - Toxoplasmosis, a recently recognised disease of human beings. *Advances in Pediatrics.* 1, 1-60, Interscience Publications. N. Y., 1942.
 - Toxoplasmosis. *Brenneman's Practice of Pediatrics.* 4, 43-54, 1943.
 - Toxoplasmosis : Diagnosis and Treatment. *Tr. Am. Acad. Ophth. and Otolar.* 54, 190-204, 1950, et *Am. J. Ophth.* 33, 1255-1268, 1950.
 - Complement Fixation Test in Toxoplasmosis and Persistence of the Antibody in Human Beings. *Pediatrics.* 4, 443-453, 1949.
- SABIN, EICHENWALD, FELDMAN, JACOBS. — Present statue of clinical manifestations of toxoplasmosis in man ; indications and provisions for routine serologic diagnostis. *J. A. M. A.* 150, 1063-1069, 1952.

- SABIN, FELDMAN. — Dyes as microchemical indicators of new immunity phenomenon affecting a protozoon parasite (*Toxoplasma*). *Science*. 108, 660-663, 1948.
- Persistence of Placentally Transmitted Antibodies in Normal Children in relation to diagnosis of congenital Toxoplasmosis. *Pediatrics*. 4, 660-664, 1949.
- Chorioretinopathy associated with other evidence of cerebral damage in childhood. A syndrome of unknown etiology separable of congenital toxoplasmosis. *J. Ped.* 35, 296-309, 1949.
- SABIN, OLITZKY. — *Toxoplasma* and obligate intracellular Parasitism. *Science*. 85, 336-338, 1937.
- SABIN, RUCHMAN. — Characteristics of the *toxoplasma* neutralizing antibody. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 51, 1-6, 1942.
- SABIN, WARREN. — Therapeutic effect of the sulfonamides on infection by an intracellular Protozoon (*Toxoplasma*). *J. Bact.* 41, 8, 1941.
- The complement fixation reaction in *Toxoplasmic* infection. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 51, 11-14, 1942.
- Therapeutic effectiveness of certain sulfonamides on infection by an intracellular Protozoon. (*Toxoplasma*). *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 51, 19-23, 1942.
- SAMUEL. — La radiologie des calcifications parasitaires. *The Am. J. of Roent. and Rad.* 63, 512, 1950.
- SANGIORGI. — Un nuovo protozoa parassita del « *Mus musculus* » (*Toxoplasma musculi*). *Pathologica*. 5, 323-325, 1913.
- *Toxoplasma ratti*. *Gior. D. R. Accad. di Med. di Torino*. 4, 20, 383, 1914.
- *Toxoplasmas* y *toxoplasmosis*. *An. Med. Publica* (Argentina). 1, 409-417, 1948.
- SANTE. — Roentgen Manifestations of Adult *Toxoplasmosis*. *Am. J. Roentgenology*. 47, 825, 1942.
- SARRAILHE. — Notes sur la *toxoplasmosis* experimentale. *Bull. Soc. Path. Exot.* 7, 232, 1914.
- SCHMIDT-HOENSDORF, HOLZ. — Infektionsversuche bei poikilothermen Tieren (« *Rana esculenta* » und « *Natrix natrix* ») mit « *Toxoplasma Gondii* ». *Zeitschr. Tropenmed. Parasit.* 3, 500-503, 1952.
- SCHMUTTERMEIER. — Ein Fall von *Toxoplasmosis*. *Ost. Z. Kinderheilk.* 6, 74-77, 1951.
- SCHOEPS. — *Toxoplasmosis* defektsjukdomars Klinik och röntgendiagnos. *Nordisk Med.* 42, 1606-1612, 1949.
- Die Roentgendiagnose der *Toxoplasmosis* Defekterkrankungen. *Fortschr. Gebiete. Roentg.* 72, 577, 1950.
- Die menschliche *Toxoplasmosis*. *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 197, 353-368, 1950.
- SCHRADER, WESTPHAL. — Zur Ätiologie der Endangiitis und Arteriosclerosis obliterans. *Klin. Woch.* 29, 19-20, 1951.

- SCHRECK, THALMAIR. — Über die Bedeutung der Toxoplasmose und die Notwendigkeit der Einrichtung einer serologischen Untersuchungsstelle für Bayern. *Münch. Med. Wschr.* 94, 2017-2019, 1952.
- SCHULTZ, BAUER. — Experimentelle toxoplasmose (Placentabefunde bei Ratten). *Klin. Wchr.* 30, 850-851, 1952.
- SCHWARZ, KIRK-ROSE, FRY. — Toxoplasmic Encephalomyelitis. *Pediatrics.* 1, 478-494, 1948.
- SCHWARZ, WENDELL. — Encephalitis due to Toxoplasma. *Arch. Neur. Psych.* 52, 425, 1944.
- SCHWARTZMAN, MAFFIA, CRUSIUS, BRUNHOFFER. — Congenital Toxoplasmosis. *J. of Pediatrics.* 33, 66-73, 1948.
- Addendum to case report of congenital Toxoplasmosis. *J. of Pediatrics.* 36, 655, 1950.
- SERRERO. — Contribution à l'étude de la toxoplasmose humaine. *Thèse Paris* 1946.
- SEYSS, WIESNER. — Ein Fall von konnataler Toxoplasmose. *Ost. Z. Kinderheilk.* 6, 67-73, 1951.
- SIIM. — Acquired Toxoplasmosis. Report of seven cases with strongly positive serologic reactions. *J. A. M. A.* 147, 1641-1645, 1951.
- Toxoplasmosis acquisita. 7 Tilfaelde med ek staerkt positive toxoplasmareaktioner. *Ugeskr. Laeg.* 113, 353-358, 1951.
- Epidemiological aspects of Toxoplasmosis. 6^e Congrès International de Pédiatrie. Zürich Suisse 1950.
- The histological picture in the lymph nodes in acquired Toxoplasmosis. 4^e Conférence Internationale de Pathologie Géographique. Liège. Belgique. 1952.
- Studies on Acquired Toxoplasmosis II. Report of a case with Pathological Changes in a Lymph node removed at Biopsy. *Acta Path. Microb. Scandinavica.* 30, 104-108, 1952.
- Studies on acquired Toxoplasmosis V ; Infectious mononucleosis followed later by toxoplasmosis in a 21 years old woman. *Acta. Derm. Vener. Suppl. Stockh.* 29, 323-331, 1952.
- SIIM, ENGELBRETH, CHRISTENSEN. — Studies on acquired Toxoplasmosis III. A publier.
- SJOGREN. — A case of Toxoplasmotic chorioretinitis cured with Atebrin. *Brit. J. Ophth.* 34, 752-753, 1950.
- SJOLTE. — Toxoplasmosis canis. *Skandinavisk Veterinärtidskrift.* 37, 501-516, 1947, et *Acta. Path. Scand.* 25, 210-213, 1948.
- SMITT. — Fall of Toxoplasmosis. *Nord Med.* 38, 857, 1948.
- SMITT, WINBLAD. — A report on congenital Toxoplasmosis. *Acta. Path. Microb. Scand.* 25, 585-597, 1948.
- SORIA. — Las lesiones del fondo del ojo en la Toxoplasmosis. *Ar. Soc. Oft. Hisp. Am.* 10, 478-483, 1950.

- SPARAPANI. — La Tossoplasmosi dei polli. *La Pediatria*. 58, 411-414, 1950, et *Profilassi*. 3, 74, 1950.
- SPLENDORE. — Un nuovo protozoa parassita de conigli. *Rev. Soc. Sc. Sao-Paulo*. 3, 109, 1908.
- Sur un nouveau protozoaire parasite du lapin. *Bull. Soc. Path. Exot.* 2, 462-465, 1909.
- STANKOVIC, STANKOVIC. — Premier cas de toxoplasmose en Yougoslavie. *Arch. Serbes de Méd.* 49, 19-25, 1951.
- STEEN. — Acute experimental toxoplasmosis treated with aureomycin. *Acta. Path. Microb. Scand.* 27, 844-850, 1950.
- STEEN, KASS. — A new toxoplasma antigen for complement fixation test. *Acta. Path. Microb. Scand.* 28, 36-39, 1951.
- STEINBRINCK. — Toxoplasmose. Hypophysär-diencephale Krankheitsbilder als Ausdruck, toxoplasmogener Defekterkrankungen. *Med. Klin.* 46, 1183, 1951.
- STEINER, KAUMP. — Infantile toxoplasmic encephalitis, report of a case. *J. Neuropath. and Exp. Neur.* 3, 36-48, 1944.
- STOPPELMAN, BLAAUW, VAN DOKS. — Toxoplasmosis met afwijkingen in de functie van het beenmerg. *Nederl. Tijdschr. V. Geneesk.* 94, 1374-1376, 1950.
- STRAUB. — Über Augentoxoplasmose. *Deutsch. Oph. Gesell* 1949.
- Experimentelle toxoplasma-infection an Tieraugen Ophthalmologen Bericht, München. 1951.
- Toxoplasmosis with special references to the ocular symptoms. *Klin. Mbl. Augenhk.* 118, 66-75, 1951.
- Unsere Erfahrungen bei der Augentoxoplasmose Erwachsener. *Klin. Mbl. Augenhk.* 118, 483-499, 1951.
- STRAUB. — Augenbefund bei der Mittels des positiven Sabin-Feldman-Tests nachgewiesenen Toxoplasmainfection des Menschen. *Dtschr. Med. Wochenschr.* 76, 890-892, 1951.
- STROBEL. — Ein Beitrag zum Krankheitsbild der Säuglings-toxoplasmose und klinische Stellungnahme zum Sabin-Feldman Test. *Deut. Med. Woch.* 76, 1433-1436, 1951.
- STROM. — Toxoplasmosis due to laboratory infection in two adults. *Acta. Med. Scand.* 139, 244-252, 1951.
- STRONG. — Chorioretinitis due to toxoplasmosis. *Colorado Ophth. Soc.* 12, 20, 1947.
- STUERMER, STEIN, RANDALL. — Incidence of toxoplasmosis among pregnant women in Iowa. *Iowa. State. Med. Soc. J.* 41, 248, 1951, et sommaire in *J. A. M. A.* 147, 601, 1951.
- SULAMAA. — Kliniska studier vid behandling av hydrocephalus hos barn. *Nord. Med.* 41, 640, 1949.
- SULKIN, LODOWSKI, HARTMAN. — Accidental Microscopic finding of Toxoplasma in human blood. *Texas Reports on Biol. et Med.* 8, 45-51, 1950.
- SUMMERS. — Antagonisme de l'inhibition des sulfamides par le P. A. B. et l'acide folique sur la souris infectée par le toxoplasme. *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.* 66, 509-511, 1947.

- The effects of oral administration of aureomycin, sulfathiasole, sulfamerazine and 4, 4' diaminodiphenylsulfone on toxoplasmosis in mice. *Am. J. Trop. Med.* 29, 889-893, 1949.
- SUTTON. — Intracranial calcification in toxoplasmosis. *Brit. J. Radiol.* 24, 31-37, 1951.
- SVANBORG. — Akut toxoplasmos hos spädbarn. *Nordisk. Med.* 47, 567-569, 1952.
- SYDOW. — Akut toxoplasmos hos spädbarn. (Toxoplasmose aiguë infantile). *Nordisk. Med.* 47, 565-567, 1952.
- SYVERTON, SLAVIN. — Human Toxoplasmosis. *J. A. M. A.* 131, 957-959, 1946.
- TANNER, BANCROFT, HARVEY. — Infantile toxoplasmic encephalitis : case report with unusual anamnestic features. *Nebaska State Medical. J.* 33, 96-99, 1948.
- THALHAMMER. — Der Stand des Toxoplasmoseforschung in Wien. *Wien. Klin. Woch.* 63, 565-569, 1951.
- Ueber Embryopathien unter besonderer Berücksichtigung der Toxoplasmose. *Wien. Klin. Woch.* 64, 323-325, 1952.
- Erfahrungen mit Toxoplasmose in Wien. vom November 1949 bis Nov. 1950. *Klin. Med.* 6, 204-209, 1951.
- Die Test, auf Toxoplasmose. Vorläufige eigene Ergebnisse. *Osten. z. Kinderheilk.* 6, 53-56, 1951.
- THIEFFRY, LAVAT. — Quatre cas de chorioretinite d'origine toxoplasmique possible. *Bull. S. O. de France.* 1, 13, 1951.
- THIEFFRY. — La Toxoplasmose. *Encyclop. Méd. Chir. Pédiatrie deuxième enfance.* 1949.
- THIERS, COUDERT, ROMAGNY, GARIN. — Deux observations posant le problème d'une localisation synoviale de l'infection toxoplasmique. *Rev. du Rhumatisme.* 18, oct. 1951.
- THIERS, ROMAGNY. — Mongolisme chez une enfant atteinte de toxoplasmose. *Lyon Médical*, 185, 145-151, 1951.
- THIRY. — Etude électro-clinique d'un cas de toxoplasmose. *Acta Neurol. et Psych. Belgica.* 53, 230-233, 1953.
- THOMAS. — Colobomes atypiques du fond d'œil et encéphalite. Difficulté du diagnostic de toxoplasmose. *Bull. Soc. Oph. Franç.* 9, 959, 1949.
- TOLENTINO. — Un nuovo caso di toxoplasmosi. *Minerva Pediatrica.* 13, 101, 1949.
- TOLENTINO, BUCALOSSI. — Due casi di encefalomielite infantile di natura toxoplasmica. *Policlinico Infantile.* 6, 245-264, 1948.
- TOLENTINO, RASSI. — Risultati dell' intradermoreazione alla toxoplasmina in varie età e in relazione ai test sierologici. *G. Mal. Infett. Parassit.* 2, 405-407, 1950.
- TOMLINSON. — Human chronic toxoplasmosis. *Am. J. Clin. Path.* 15, 123-127, 1945.

- TORRÈS. — Sur une nouvelle maladie de l'homme, caractérisée par la présence d'un parasite intracellulaire très proche du *Toxoplasma* et de l'*Encephalitozoon*, dans le tissu musculaire cardiaque, les muscles du squelette, le tissu cellulaire sous-cutané et le tissu nerveux. *C. R. Soc. Biol.* 97, 1778, 1927.
- Morphologie d'un nouveau parasite de l'homme, « *Encephalitozoon chagasi* », observé dans un cas de meningo-encéphalomyélite congénitale avec myosite et myocardite. *C. R. Soc. Biol.* 97, 1787, 1927.
- ULLERICH. — Demonstration. Toxoplasmoseerkranktes Kind. *Klin. Wschr.* p. 797, 1949.
- ULLERICH, WESTPHAL. — Ueber die Bedeutung der Toxoplasmose in Deutschland under besonderer Berücksichtigung der Augenerkrankungen. *Münchener Med. Wochenschrift.* 92, 119, 1950.
- VADALA. — Ocular Toxoplasmosis. *M. Bull. European Command.* 81, 267-270, 1951.
- VAIL. — Chorioretinitis associated with *Toxoplasma*. *Proc. Roy. Soc. Med.* 36, 629, 1943.
- VAIL, STRONG, STEPHENSON. — Chorioretinitis associated with positive serologic tests for *Toxoplasma* in older children and adults. *Am. J. Ophth.* 26, 133-140, 1943.
- VAN SACEGEHM. — Observations chez des infections naturelles par « *Toxoplasma cuniculi* ». *Bull. Soc. Path. Exot.* 9, 432, 1916.
- VAN THIEL. — De Parasitologie van toxoplasmosis. *Nederl. Tijdschr. u. Geneesk.* 92, 2, 22, 1666, 1948.
- The transmission of toxoplasmosis and the role of « *Calliphora erythrocephala* » *Meig Doc. Neerl. Indon. Morb. Tropic.* 1, 264-269, 1949.
- Treatment of experimentally induced toxoplasmosis with sulphonamides, arsenic compounds and antimalarial drugs. *Doc. Neerl. Indon. Morb. Trop.* 2, 51-52, 1950.
- VERHAART. — *Toxoplasma encephalitis*. *Medisch Maandblad.* 1, 16, 1946.
- VERLINDE. — Toxoplasmose. *Nldl. Tschr. Geneesk.* 94, 9, 1950.
- VERLINDE, MAKSTENIEKS. — Repeated isolation of *Toxoplasma* from the cerebrospinal fluid and from the blood, and the antibody response in four cases of congenital toxoplasmosis. *Antonie van Leeuwenhoek : J. Microb. et Serol.* 16, 366-372, 1950.
- Toxoplasmosis in Nederland. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 95, 2050-2059, 1951.
- VERLINDE, MAKSTENIEKS, BAKMAN, COPPER. — Clinische, parasitologische en serologische waarnemingen in het beloop van congenitale toxoplasmosis. *Nederl. Tijdschr. V. Geneesk.* 94, 2746-2754, 1950.

- VERMEIL, MAURIN. — Toxoplasmose et chorioméningite lymphocytaire chez la souris. *Ann. de Parasitologie*. 28, 5-13, 1953.
- VIELLER, VIVELL. — Ueber die klinische und epidemiologische Bedeutung des Antikörpernachweises gegen das « Toxoplasma gondii » mit dem Sabin-Feldmanschen Farb-Test. *Zschr. Kinderh.* 71, 42-60, 1952.
- VIGNALOU. — Un cas de toxoplasmose probable. *Rev. Oto. Neur. Ocul.* 22, 529-530, 1950.
- VIVELL. — Vergleichende Untersuchungen zwischen dem Sabin-Feldmanschen Farbttest auf Toxoplasmose und dem Toxoplasminhauttest Zugleich ein Beitrag zur Spezifität und zur Bewertung des Sabin-Feldman-tests. *Zschr. Kinderh.* 70, 271-281, 1952.
- VIVELL, BUHN. — Ueber eine toxoplasmoseepidemie in einem Tierstall mit kleinen Laboratoriumstieren. *Zeitschr. Hyg. Infekt. Krankh.* 135, 298-307, 1952.
- VOS. — Encephalitis toxoplasmatice. *Ned. Tijdschr. V. Geneesk.* 85, 2401-2408, 1941.
- WAHLGREN. — Toxoplasmosens patologiska anatomi. *Nordisk. Med.* 45, 349-352, 1951.
- WAGENER. — Toxoplasmic chorioretinitis. *Am. J. Med. Sc.* 208, 255-264, 1944.
- WALENZ. — Beitrag zur Toxoplasmose-Infektion beim Menschen. *Berl. Med. Z.* 1, 660-663, 1950.
- WALENZ, WESTPHAL. — Toxoplasmose bei Kindern. *Monatsschr. F. Kinderheilkunde.* 98, 329-336, 1950.
- WALLGREN. — Deux maladies nouvelles : toxoplasmose et maladie fibrokystique du pancréas. *Arch. Franç. Péd.* 51, 1, 1948.
- Bemerkungen zum Problem der Toxoplasmose sowie der Viruskrankheiten bei Schwangeren und ihren Einfluss auf den Fetus. *Ann. Paediatr.* 171, 284-285, 1948.
- WALSH. — Symposium : Toxoplasmosis. *Trans. Am. Acad. Ophth. Otol.* 54, 177-182, 1950.
- WARREN, RUSS. — Cultivation of toxoplasma in embryonated egg. An antigen derived from chorioallantoic membrane. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 67, 85-89, 1948.
- WARREN, SABIN. — The complement fixation reaction in toxoplasmic infection. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 51, 11-14, 1942.
- Effect of certain antiprotozoal drugs on toxoplasmosis infection. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 51, 15-18, 1942.
- WALZBERG. — Zur pathologischen Histologie der natürlichen Toxoplasmose des Zeisigs. *Ztschr. f. infektionskr.* 25, 19-34, 1923.
- WEIGAND, GLEIM. — Sabin-Feldman-test und Komplementbindungsreaktion nach Westphal zur serologischen Diagnose der Toxoplasmose. *Klin. Wschr.* 31, 268-270, 1953.
- WEDEKIND. — Ein Beitrag zur klinik der Erwachsenentoxoplasmose. *Münch. Med. Wschr.* 93, 2457-2460, 1951.

- WEINMAN. — Toxoplasma and toxoplasmosis. *Ann. Rev. Microbiol.* 6, 281-298, 1952.
- WEINMAN. — Human toxoplasma. *Puerto-Rico J. Pub. Health and Trop. Med.* 20, 125-161, 1944.
- Chronic toxoplasmosis. *J. Inf. Dis.* 73, 85-92, 1943.
- WEINMAN, BERNE. — Therapeutic cure of acute experimental toxoplasmosis in animals. *J. A. M. A.* 124, 6-8, 1944.
- WEINMAN, KLATCHKO. — Description of toxin in Toxoplasmosis. *Yale. Journ. Biol. Med.* 22, 323, 1950.
- WENYON. — « Hemogregarines » in Man, with Notes on Some other supposed Parasites. *Trop. Dis. Bull.* 20, 527, 1923.
- WERTHEMANN. — Zur Pathologischen Anatomie der Toxoplasmose. *Schweiz. Ztschr. f. Path. u. Bakt* 11, 283-285, 1948.
- Auswirkungen mütterlicher Infektionem auf die Frucht unter besonderer Berücksichtigung von Rubeolem und Toxoplasmose. *Ann. Peadiatrici* 171, 187-218, 1948.
- WESTPHAL. — Das Vorkommen von Toxoplasmose in Deutschland und ihre Behandlungsmöglichkeit mit Aureomycin. *Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit.* 1, 526-532, 1950.
- Abhängigkeit der Titerhöhe des Sabin-Feldman testes von Methylenblau. *Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit.* 3, 72-77, 1951.
- Ein neue Toxoplasmose-Komplement-bindungs reaction. *Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit.* 3, 191-204, 1951.
- WESTPHAL, BAUER. — Weitere Untersuchungen und Betrachtungen zur Toxoplasmose Komplementbindungsreaktion nach Westphal. *Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit.* 3, 326-338, 1952.
- WESTPHAL, FINKE. — Der Hund als epidemiologischer Faktor der Toxoplasmose des Menschen. *Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit.* 2, 236-239, 1950.
- WESTPHAL, KNUTTGEN. — Zur Spezifität der Toxoplasmose-reaktion nach Sabin-Feldman. *Med. Mtschr.* 4, 196-199, 1950.
- WESTPHAL, MUHLPFORDT. — Untersuchungen über Wesen und Fehlerquellen des Toxoplasmose-Serofarbtstes nach Sabin und Feldman. *Ztschr. F. Hyg. und. Inf. Krankheit*, 131, 423-434, 1950.
- WESTPHAL, PALM. — Fehlerquellen des direkten Parasitennachweises bei Toxoplasmainfektionen. *Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit.* 3, 486-492, 1952.
- WESTPHAL, SCHULTZ. — Fruchttod bei Toxoplasmose. *Deutsch. Med. Wochenschr.* 75, 1431-1432, 1950.
- Die klinische Bewertung der Titer beim Sabin-Feldman Serofarbtst auf Toxoplasmose. *Ztschr. f. d. ges. Innere Med. u. Grenzgebiete.* 5, 761-765, 1950.
- WEYER. — Ein experimenteller Beitrag zur Frage der Übertragung von « Toxoplasma gondii » durch Arthropoden. *Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit.* 3, 65-71, 1951.

- WICKHAM, CARNE. — Toxoplasmosis in Domestic Animals in Australia. *Australian Vet. J.* 26, 1-3, 1950.
- WIECK. — Zur Pathogenese und Klinik der Toxoplasmose beim Menschen. *Deut. Gesundheitswesen.* 6, 186-190, 1951.
- WIEDEMANN. — Kurze medizinhistorische Studie zum Thema Toxoplasma. *Aerztl. Wschr.* 7, 659, 1952.
- WIEDEMANN, TRENTMANN. — Zur konnatalen Toxoplasmose. *Med. Monatsschrift.* 3, 837-841, 1949.
- WIKTOR. — Toxoplasmose animale. Sur une épidémie des lapins et des pigeons à Stanleyville, Congo Belge. *Ann. Soc. Belge de Méd. Trop.*, 30, 97-107, 1950.
- WILDER. — Toxoplasma Chorioretinitis in Adults. A preliminary Study of 41 cases diagnosed by microscopix examination. *Arch. Ophthalmology.* 47, 425, 1952.
- Toxoplasma chorioretinitis in Adults. *Arch. Ophthalmology.* 48, 127-136, 1952.
- WILDFUEHR. — Ueber den Erregernachweis und die serologischen Reaktionen bei Toxoplasmose. *Ztschr. f. Arztl. Fortbildung.* 45, 644-646, 1951.
- WILDFUEHR, HUDEMANN. — Ueber den Erregernachweis bei Toxoplasmose durch Tierversuch und das serologische Verhalten verschiedener Toxoplasma stämme. *Zentralbl. Bakt.* 159, 115-130, 1952.
- WILSON. — Toxoplasmose. Un cas avec présence de calcifications intracrâniennes. *Am. J. of Roent. and Radiol.* 59, 816, 1948.
- WINBLAD. — Diskussionsinlägg vid 8te Skandinaviska Patologkongressen i Uppsala, juli 1947. *Acta Path.* 25, 234-235, 1948.
- WINKELMAN, MOORE. — Neonatal Toxoplasmosis. *Arch. Neurol. and Psychiat.* 53, 247-248, 1945.
- WINSSER. — Die serologische Untersuchungsmethode bei Toxoplasmosis mit Hilfe des « Rabbit skin test ». *Ann. Paed.* 171, 219, 1948.
- Toxoplasmosis : een zoönose. *Tijdschr. Diergeneesk.* p. 73, 1948.
- Die Toxoplasmose. *Ergebn. Hyg. Bakt. Immunitätsf.* 27, 1-93, 1952.
- WINSSER, MAKSTENIEKS. — Newer diagnosis procedures in toxoplasmosis. *Antonie van Leeuwenhoek. J. Microbiol. et Serol.* 15, 118-128, 1949.
- WINSSER, VERLINDE, VAN THIEL, DAVEL, VAN DER ELST. — Isolation of Toxoplasma from Cerebrospinal Fluid of a living Infant in Holland. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 67, 292-294, 1948.
- WISING. — Akut adult toxoplasmos med lymphadenopathi och chorioretinit. *Nordisk Med.* 47, 563-565, 1952.
- WOLF, COWEN. — Granulomatous encephalomyelitis due to an Encephalitozoon. A new protozoan disease of man. *Bull. Neurol. Inst. N. Y.* 6, 306-371, 1937.

- Granulomatous encephalomyelitis due to a Protozoan (Toxoplasma or Encephalitozoon). Identification of a case from the literature. *Bull. Neur. Inst. N. Y.* 7, 266-283, 1938.
- Toxopasmic Encephalomyelitis. Blumer, G. : Practitioners Library, D. Appleton-Century Company, Inc. suppl. vol. chapt. XX, 195-207, 1940.
- WOLF, COWEN, PAIGE. — Toxoplastic encephalomyelitis. A new case of granulomatous encephalomyelitis due to a Protozoon. *Am. J. Path.* 15, 657-694, 1939.
- Human Toxoplasmosis Occurrence in Infants as an encephalomyelitis. Verification by transmission to animals. *Science.* 89, 226-227, 1939.
- Toxoplastic encephalomyelitis transmission of the infection to animals from a human infant. *J. Exp. Med.* 71, 187-214, 1940.
- Fetal encephalomyelitis. Prenatal inception of infantile toxoplasmosis. *Science.* 93, 548-549, 1941.
- Toxoplastic encephalomyelitis. Further observations of infantile toxoplasmosis. Intrauterine inception of the Disease. Visceral manifestations. *Am. J. Dis. Chil.* 63, 474, 1942.
- Toxoplastic Encephalomyelitis. Clinical diagnosis of infantile or congenital Toxoplasmosis. Survival beyond infancy. *Arch. of Neur.* 48, 689, 1942.
- WOLF, COWEN, PLUVINAGE. — L'encéphalomyélite à toxoplasmes. *Rev. Neurol.* 81, 262-275, 1949.
- WOLFSON. — Experimental Transmission of Toxoplasma in canaries. *J. of Parasitol.* 23, 553, 1937.
- Organismus described as Avian Toxoplasma. *Am. J. Hyg.* 32, 88, 1940.
- Mammalian Toxoplasma in Erythrocytes of Canaries Ducks and Duck Embryos. *Am. J. Trop. Med.* 21, 653-658, 1941.
- Maintenance of human « Toxoplasma » in chicken embryos. *J. Parasitol.* 28, 16 (Suppl. Déc.), 1942.
- WOLLHEIM. — Zur Klinik der Erwachsenentoxoplasmose. *Münch. Med. Wschr.* 94, 193-200, 1952.
- WYLLIE, FISHER. — Congenital Toxoplasmosis with a note on the Pathology by I. A. Cathie. *Quart. J. Med.* 19, 57-66, 1950.
- WYSOCKA, KOZAR, SIKORSKA. — Quatre cas de Toxoplasmose congénitale à Gdansk. *Bull. State Inst. Marine et Trop. Med. Gdansk Poland.* 4, 203-207, 1952.
- YAKIMOFF. — Le toxoplasme des poissons. *Zbl. Bakteriologie.* 101, 217, 1927.
- YAKIMOFF, KOHL-YAKIMOFF. — Un cas de Toxoplasmose canine en Allemagne. *Bull. Soc. Path. Exot.* 4, 617-619, 1911.
- YUDKIN. — Eye symptoms in toxoplasmosis. *Am. J. O.* 34, 899, 1951.
- ZEIPEL, LINDER. — Toxoplasmosis. A serological Investigation with Dye Test. *Act. Path. Microb. Scand.* 29, 229-238, 1951.

- ZIEDSES DES PLANTES. — Het ventriculogram bij toxoplasmosis. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 3, 2027-2028, 1951.
- ZILLIACUS, WIST. — Human toxoplasmosis. An account of forty-five cases proved to possess antibodies in the serum specific for toxoplasma. *Ann. Chir. Gyn. Fenniae.* 38, 622-629, 1949.
- Toxoplasmosis. *Svomen Lääkärilehti.* 22, 643, 1948.
- ZUELZER. — Infantile toxoplasmosis. With a report of three new cases, including two in which the patients were identical twins. *Arch. Path.* 38, 1-19, 1944.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
--------------------	---

Première Partie : PARASITOLOGIE

CHAPITRE I. — <i>Toxoplasme</i>	5
Historique et place zoologique du toxoplasme	5
Etude du toxoplasme vivant	8
Etude du toxoplasme fixé et coloré	15

CHAPITRE II. — <i>Mise au point d'une réaction sérologique pratique</i>	19
Le test de Sabin et Feldman	19
La déviation du complément	26
L'intradermo-réaction	33

CHAPITRE III. — <i>Enquête épidémiologique</i>	37
Maternité	37
Service de neurologie	39
Service de psychiatrie	41

CHAPITRE IV. — <i>Traitement de la toxoplasmose expérimentale de la souris</i>	45
Revue de la littérature	45
Recherches personnelles	53

Deuxième Partie :

ETUDE CLINIQUE DE LA TOXOPLASMOSE ACQUISE

INTRODUCTION	73
--------------------	----

CHAPITRE I. — <i>Observations de la littérature</i>	77
Formes exanthématiques	77
Formes neurologiques	99
Formes ganglionnaires	109
Formes oculaires	120
Formes hépatiques	123
Formes anémiques	127
Formes inapparentes	128
<i>Observations personnelles</i>	131
CHAPITRE II. — <i>Formes cliniques de la toxoplasmose acquise.</i>	141
A) Formes indiscutables	141
1° Fièvre exanthématique	141
2° Formes neurologiques	145
3° Fièvre lymphadénique	146
4° Formes oculaires	150
B) Formes possibles de toxoplasmose acquise	151
Formes ictériques et syndrome Bantien	151
Formes anémiques et maladie de Biermer	152
Formes pulmonaires	152
Formes synovio-articulaires	153
C) Formes latentes de la toxoplasmose acquise	154
CHAPITRE III. — <i>Diagnostic de la toxoplasmose acquise</i>	157
CHAPITRE IV. — <i>Traitement de la toxoplasmose acquise</i>	161
CONCLUSIONS	163
REMERCIEMENTS	167
BIBLIOGRAPHIE	169
PLANCHES.	

PLANCHES

PLANCHE I

Etude du Toxoplasme vivant au microscope à contraste de phase

FIGURE 1 : (gross. $\times$ 2.000) toxoplasmes libres dans une ascite de souris inoculée 4 jours auparavant.

FIGURE 2 : (gross. $\times$ 5.000) toxoplasmes vivants où l'on peut apercevoir l'ébauche d'un mouvement contractile de la paroi du parasite rendant une de ses extrémités très effilée.

FIGURE 3 : (gross. $\times$ 4.600) un toxoplasme vivant normal et au-dessous un toxoplasme lysé par pression mécanique sur la lamelle.

FIGURE 4 : (gross. $\times$ 2.200) amas de quatre toxoplasmes lysés dans une suspension d'eau distillée.

FIGURE 5 : (gross. $\times$ 1.900) toxoplasmes lysés en solution hypotonique.

FIGURE 6 : (gross. $\times$ 1.600) toxoplasmes lysés de forme ovulaire, noyau central, cytoplasme granuleux.

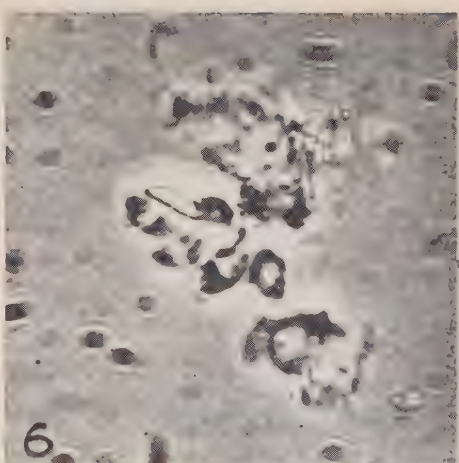
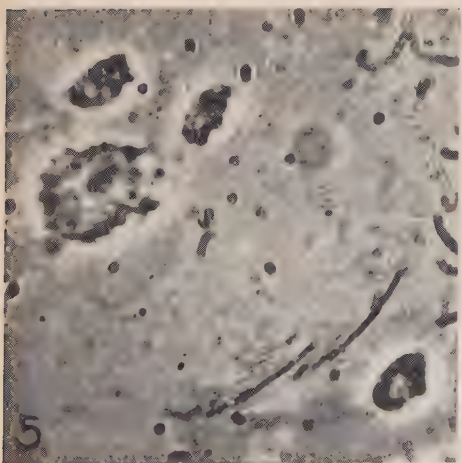
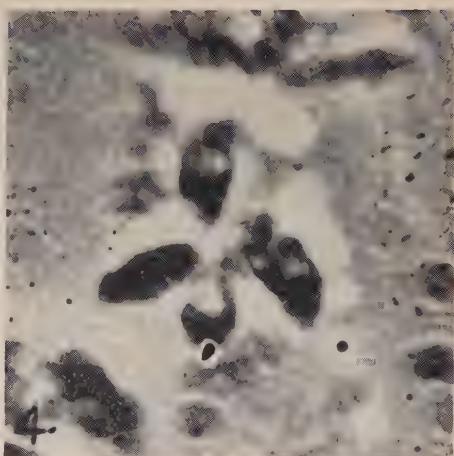
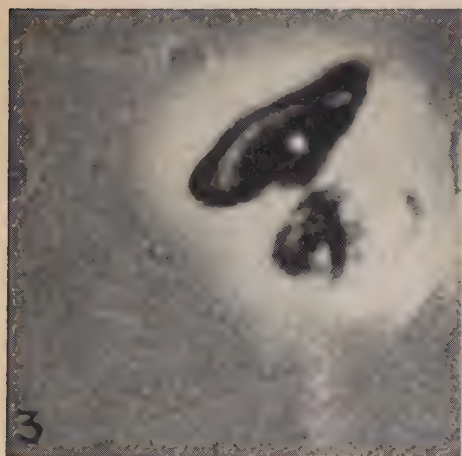
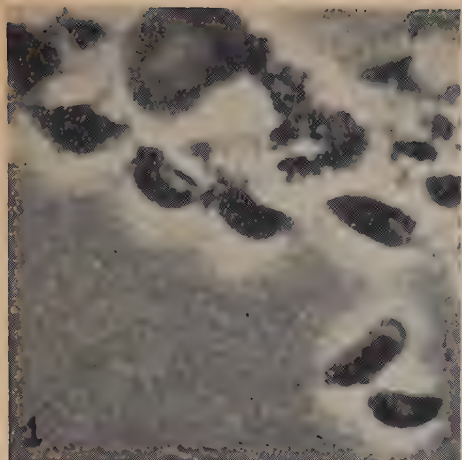


PLANCHE II

Etude du Toxoplasme coloré au May⁺Grünwald - Giemsa

FIGURES 1, 2, 5 : frottis d'exsudat péritonéal de souris : (Gross. $\times$ 1.200) montrant des toxoplasmes isolés, en amas ou à l'intérieur d'une cellule endothéliale.

FIGURE 3 : (gross. $\times$ 2.600) mode de division rare du toxoplasme ; forme de schizogonie vraie montrant à l'intérieur d'un histiocyte une masse protoplasmique bleue homogène au milieu de laquelle il est facile d'apercevoir cinq masses chromatiniennes arrondies colorées en rouge.

FIGURE 4 : (gross. $\times$ 3.600) mode de division habituel du toxoplasme par fission binaire longitudinale, dont le début commence par la division du noyau.

FIGURE 6 : (gross. $\times$ 1.400) cas de Mme M., toxoplasme arrondi à noyau rouge, à protoplasme bleu, à l'intérieur d'un myélocyte sur un frottis de moelle. Inoculation à la souris négative.

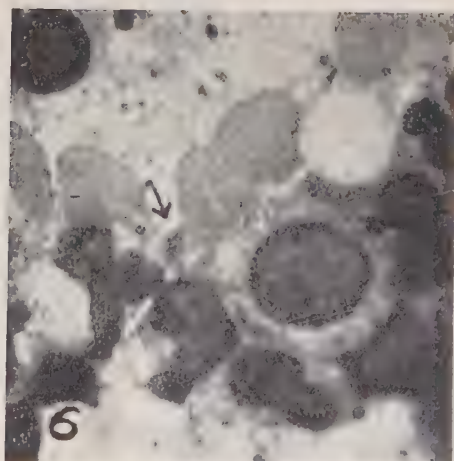
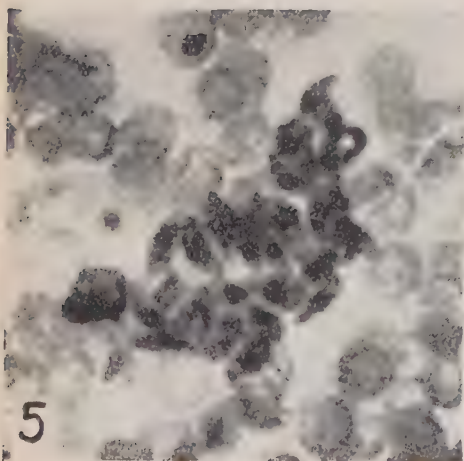
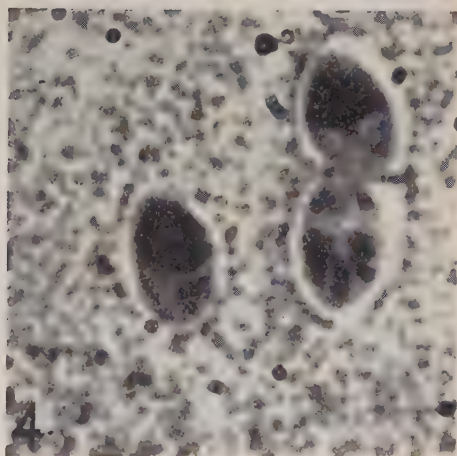
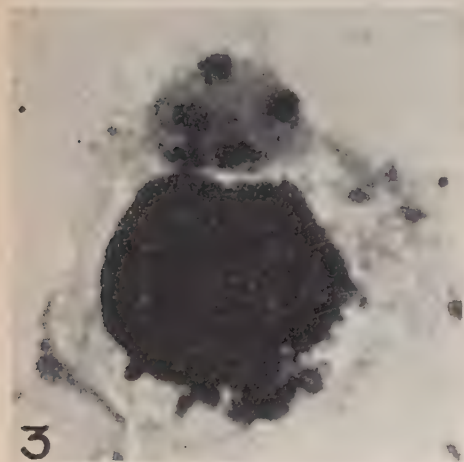
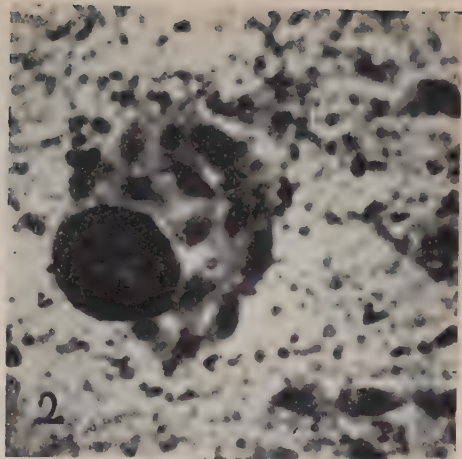
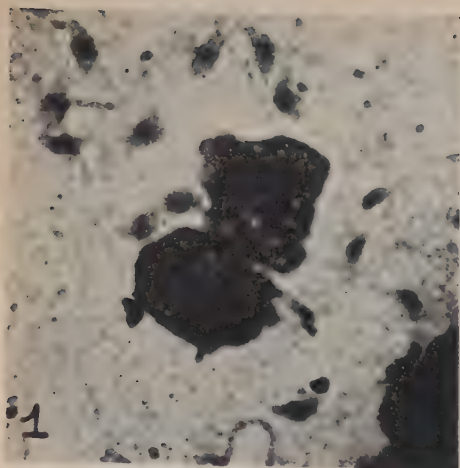


PLANCHE III

Cas de M. Donj... *Toxoplasmose acquise probable*

RADIOGRAPHIE PULMONAIRE : montre une miliaire calcifiée disséminée dans les deux champs pulmonaires à nodules plus ou moins gros et rassemblés évoquant les images réalisées par les mycoses pulmonaires dont l'histoplasmoses et par la tuberculose.

RADIOGRAPHIE DE L'ÉPAULE DROITE : montre une image d'ostéoarthrite avec rupture de la corticale et aspect pseudogéodique réalisé par les troubles physiopathiques.

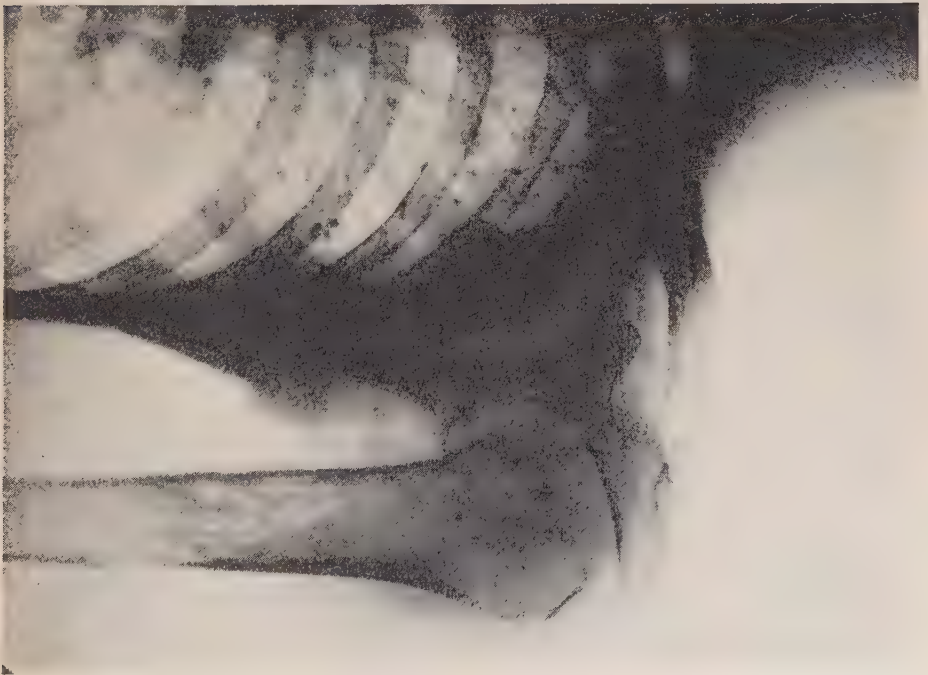
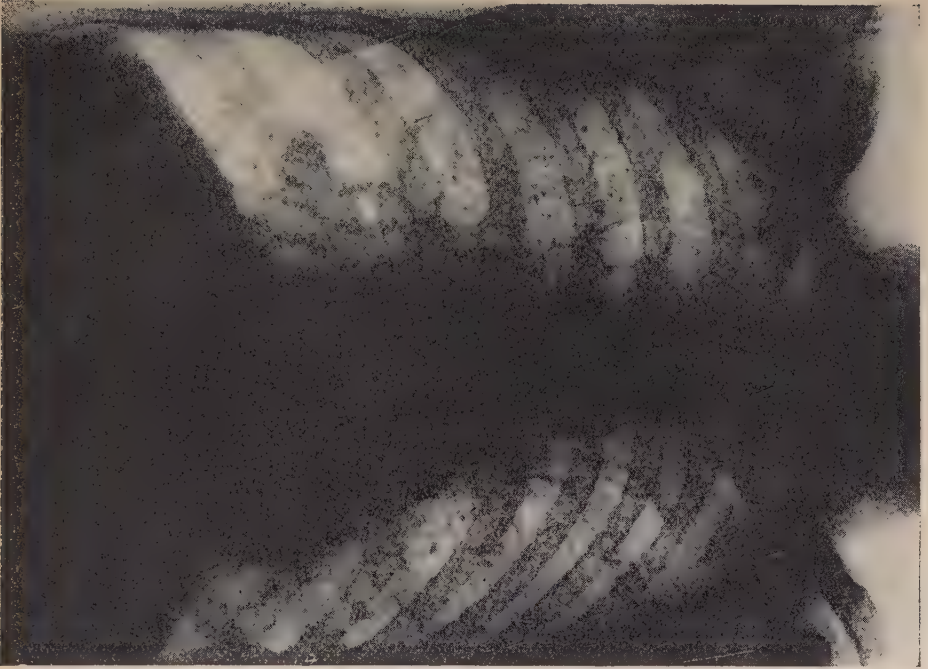


PLANCHE IV *

Cas de M. Donj... *Coupes histologiques de péritoine et de rate d'une souris inoculée avec le pus articulaire.*
Coloration hémateïne-éosine.

FIGURE 1 : (gross. $\times$ 2.000) amas de trois toxoplasmes libres et isolés sur une coupe de péritoine (meso interspleno-pancréatique).

FIGURE 2 : (gross. $\times$ 800) coupe de rate montrant plusieurs cellules macrophagiques parasitées par de nombreux organismes tassés les uns contre les autres, et rejetant le noyau de la cellule-hôte à la périphérie.

FIGURES 3, 4, 5 : (gross. $\times$ 2.000) même aspect, les toxoplasmes apparaissent arrondis ou ovalaires nettement séparés les uns des autres.

FIGURE 6 : (gross. $\times$ 2.000) pseudokyste typique, amas de toxoplasmes tassés les uns contre les autres, entourés par une membrane assez nettement visible et colorée en noir, le noyau a été expulsé et rejeté au dehors. En bas et à gauche amas de toxoplasmes isolés.

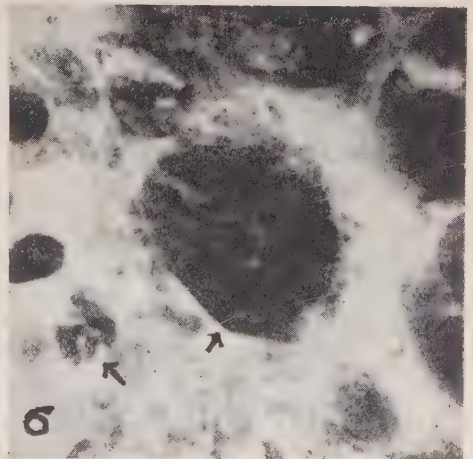
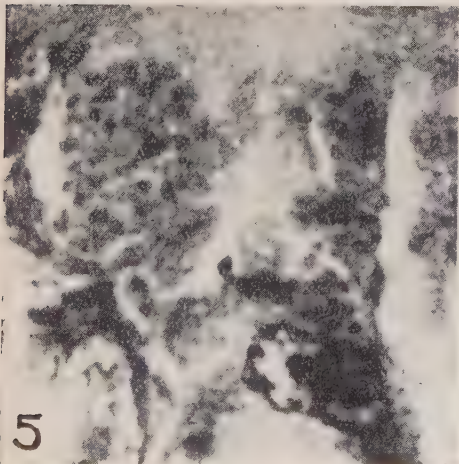
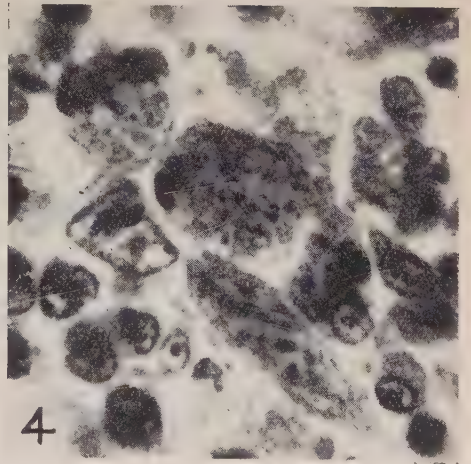
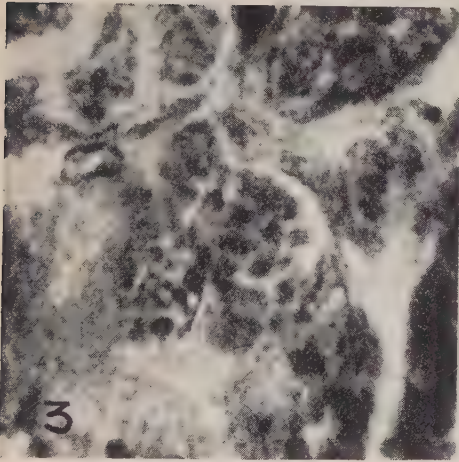
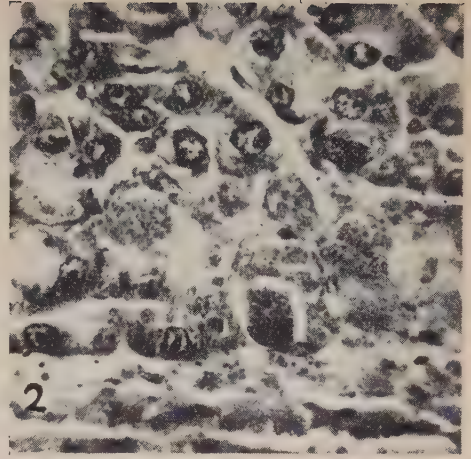
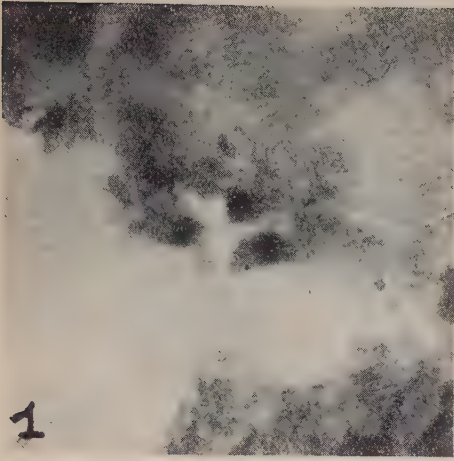


PLANCHE V

Cas de Mlle P... *Choroidite de Jensen à rechute*

FIGURE 1 : Rétinogramme décembre 1951 : Œil droit, gros bouton œdémateux juxta-papillaire blanchâtre diffus sur le quadrant temporal supérieur de la papille, avec gros œdème papillaire et rétinien de voisinage.

FIGURE 2 : Rétinogramme février 1952 : Il ne persiste plus qu'un bouton œdémateux qui se détache assez bien de la papille.

FIGURE 3 : Rétinogramme de février 1953 : En plus du bouton œdémateux, il existe une bride d'organisation fibreuse du vitré postérieur.

FIGURE 4 : Champ visuel à la date du 7 février 1952 montrant le scotome quadrantal touchant la tache aveugle.

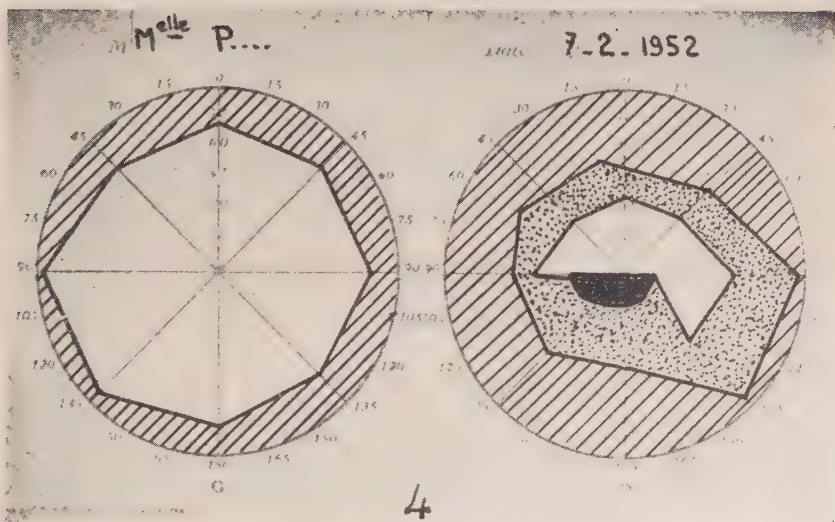
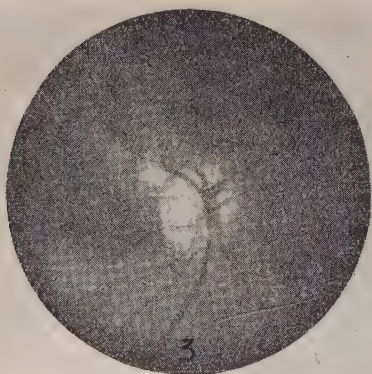
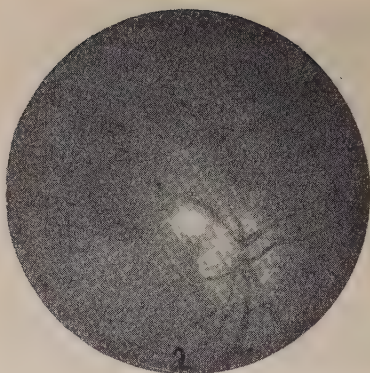
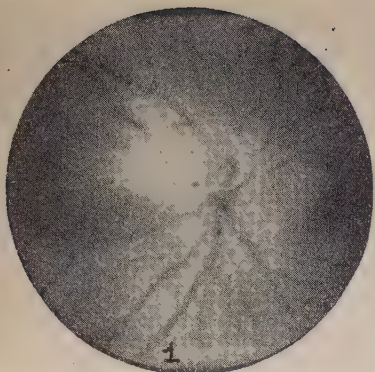


PLANCHE VI

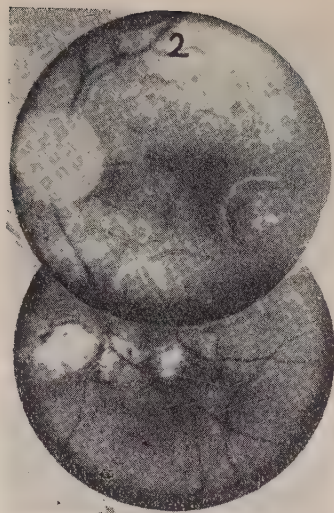
Cas de M. Burd... *Choroïdite juxta-papillaire*

FIGURE 1 : Rétinogramme de mai 1952 : Œil gauche montrant un foyer récent de choroïdite juxta-papillaire blanc œdémateux au-dessous de la macula le long des vaisseaux temporaux inférieurs avec gros œdème rétinien de voisinage. Près de la papille, dans le même secteur, existe une cicatrice ancienne pigmentée et cicatricielle de chorioretinite juxta-papillaire ancienne.

FIGURE 2 : Rétinogramme de février 1953 montrant la cicatrisation du foyer précédent.

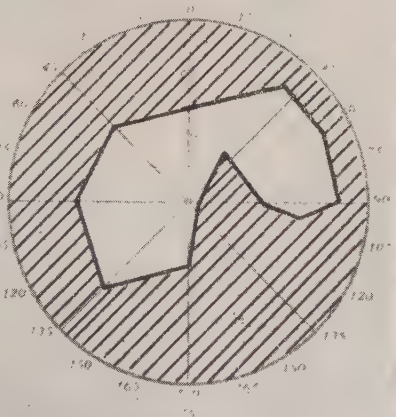
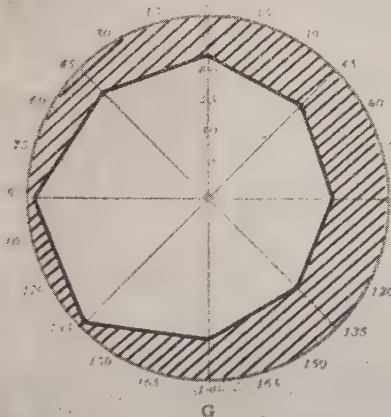
Cas de Mlle R... *Choroïdite de Jensen*

FIGURE 3 : Champ visuel montrant le scotome paracentral atteignant la tache aveugle et typique de la choroïdite de Jensen.



R... Josette

10-6-1952



Travail du Laboratoire de Parasitologie
et de Pathologie exotique de
la Faculté Mixte de Médecine
et de Pharmacie de Lyon

— Imprimerie BOSC Frères —
42, Quai Gailleton — LYON
